



Congresso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – HEMO 2017

Curitiba, 8-11 November 2017

HEMATOLOGIA

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS CARENCIAIS E HEMOCROMATOSE

01. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E TIPOS DE ANEMIAS PRESENTES EM UM AMBULATÓRIO ACADÊMICO DE HEMATOLOGIA

Prado AA, Mantovani CML, Franca BA, Tarlá MR

Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A anemia é definida por uma diminuição da capacidade de transporte de oxigênio, caracterizada pela queda da concentração de hemoglobina (Hb) por unidade de volume de sangue. Os valores de normalidade variam de acordo com o sexo, idade e fase de desenvolvimento. Existem diversos mecanismos envolvidos na fisiopatologia das anemias, que pode ocorrer por diminuição da produção, por sobrevida diminuída das hemácias e por perdas sanguíneas. A principal causa envolvida nas anemias é decorrente de deficiência nutricional, sendo a carência de ferro uma das mais prevalentes mundialmente. Essas deficiências nutricionais variam de acordo com as condições socioeconômicas e ambientais, ou seja, variam entre regiões, bem como de etiologias. **Objetivo:** Avaliar as características epidemiológicas e os tipos de anemias presente em pacientes atendidos em um ambulatório acadêmico de Hematologia na cidade de Ribeirão Preto (SP). **Materiais e métodos:** Estudo transversal, no qual os dados foram coletados a partir da análise de prontuários de pacientes com anemia atendidos em um ambulatório acadêmico de Hematologia. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de anemia e excluídos outros tipos de doenças hematológicas. **Discussão:** Foram avaliados 401 prontuários, dos quais 176 pacientes possuíam algum tipo de anemia (43,89%). Dos 176 pacientes com anemia, 125 (71,02%) eram do sexo feminino e 51 (28,98%) do sexo masculino. A média de idade foi 56,28 anos, com mínimo de 14 e máximo de 93 anos. Do total, 71 (40,3%) apresentavam anemia ferropriva, 21 (11,9%) anemia megaloblástica e 20 (11,3%) estavam em investigação — 18 (10,2%) por doença renal crônica, 15 (8,52%) por doença crônica, 10 (5,6%) por talassemias, 4 (2,2%) por medicações, 4 (2,2%) por síndrome mielodisplásica, 3 (1,7%) por anemia falciforme e 2 (1,1%) por anemia hemolítica, por sequestro e linfoproliferativa. O restante por doença infiltrativa, pós-inflamatória, secundária à colagenose e gestacional. **Conclusão:** Prevalência maior no sexo feminino, sendo a anemia ferropriva a principal. Observaram-se diversas etiologias possíveis para anemia e a dificuldade na identificação das mesmas. Observa-se a importância do conhecimento das etiologias para orientar políticas de saúde direcionadas às necessidades mais urgentes e satisfi-

zê-las, com objetivo de melhorar a saúde na região em estudo, visto que ainda é um problema comum em nosso meio.

02. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, LABORATORIAIS E ETIOLOGIAS DA ANEMIA FERROPRIVA DE PACIENTES ATENDIDOS EM UM AMBULATÓRIO ACADÊMICO DE HEMATOLOGIA

Mantovani CML, Prado AA, Franca BA, Tarlá MR

Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: Dados recentes mostram que a anemia ferropriva é o distúrbio nutricional mais prevalente no mundo. Além disso, é reconhecida como uma das mais importantes deficiências, visto que qualquer faixa etária pode ser afetada e possui diversas etiologias envolvidas, tornando-se necessário um estudo mais aprofundado em relação ao cerne do problema. **Objetivos:** Avaliar as características epidemiológicas, laboratoriais e as etiologias da anemia ferropriva de pacientes atendidos em um ambulatório acadêmico de Hematologia na cidade de Ribeirão Preto (SP). **Metodologia:** Estudo transversal, no qual os dados foram coletados a partir da análise de prontuários de pacientes com anemia ferropriva atendidos em um ambulatório acadêmico de Hematologia. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de anemia ferropriva e excluídos outros tipos de anemia e doenças hematológicas. **Discussão:** Foram avaliados 401 prontuários, nos quais 67 pacientes possuíam anemia ferropriva (16,70%). Desses 67 pacientes, 52 (77,61%) eram do sexo feminino e 15 (22,39%) do sexo masculino; 51 pacientes (76,12%) não estavam em tratamento na primeira consulta; 1 (1,49%) estava em tratamento irregular; e 15 (22,39%) estavam usando algum tipo de tratamento para a anemia. Das etiologias para a anemia ferropriva, 3 eram por má-absorção (gastrectomia); 14 por sangramentos do trato gastrointestinal — por hemorroidas (n = 5), neoplasias (n = 4), úlcera péptica (n = 1) e sangramentos não específicos (n = 4); 11 por sangramentos do trato geniturinário — hipermenorreia (n = 7) e mioma (n = 4); e 41 estavam em investigação da etiologia. A média inicial de hemoglobina dos pacientes foi 9,5 g/dL (n = 65); a ferritina inicial foi 16,13 ng/mL (n = 55); o ferro sérico, 33,88 mcg/dL; e a saturação de transferrina/TIBC foi 319,07 mcg/dL. **Conclusão:** Maior prevalência no sexo feminino, associado principalmente a distúrbios menstruais. Desafio e complexidade em encontrar, na maioria dos casos, a etiologia da anemia ferropriva, visto que se trata de um problema silencioso com repercussão muitas vezes tardia, sendo necessária mais atenção dos profissionais da área da saúde para uma melhor abordagem do mesmo.

03. AVALIAÇÃO DAS CAUSAS DE HIPERFERRITINEMIA NA POPULAÇÃO SUBMETIDA À FLEBOTOMIA NO HEMOCENTRO REGIONAL DE UBERABA/HEMOMINAS

Sousa FL^{a,b}, Pardi VA^a, Martins PRJ^{a,b}, Couto MO^a, Oliveira LVS^{a,b}, Silva SS^a

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

^b Hemocentro Regional de Uberaba, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: A hiperferritinemia é um problema diagnóstico por ter inúmeras causas, como síndrome metabólica, consumo excessivo de álcool, doenças hepáticas, síndromes inflamatórias, hemocromatose hereditária (HH), doença renal crônica, anemia aplásica, mielodisplasias, câncer e, mais raramente, síndrome de hiperferritinemia associada a cataratas, aceruloplasminemia, transferrinemia e hipotransferrinemia. O índice de saturação de transferrina (IST) contribui para a investigação das causas de hiperferritinemia e, a depender dos seus valores, orienta a conduta diagnóstica e terapêutica. A flebotomia é um recurso terapêutico utilizado na hiperferritinemia e também uma estratégia diagnóstica. Dessa forma, o atual trabalho busca identificar as causas de hiperferritinemia em população que está sendo submetida a flebotomias terapêuticas no Hemocentro Regional de Uberaba (MG) – HRU e avaliar as condutas de acordo com a literatura científica. **Material e métodos:** Procedeu-se à coleta de dados de pacientes maiores de 18 anos submetidos à flebotomia por hiperferritinemia no HRU. As informações foram obtidas através da revisão dos prontuários e de uma entrevista com os pacientes, sendo coletados dados relativos à idade, sexo, cor, circunferência abdominal (CA), índice de massa corporal (IMC), bem como os valores de ferritina, IST e a pesquisa de mutações associadas à HH. Foi feita uma análise descritiva. **Resultados:** Até o momento, avaliamos 24 pacientes com o seguinte perfil: sexo masculino, 91,7%; cor branca, 58,3%; 54,2% na faixa etária de 41 a 50 anos. Em relação à CA, 25% eram normais e 75%, aumentados. O IMC demonstrou que 54,2% apresentavam sobrepeso; 45,8%, obesidade; e nenhum possuía IMC normal. O nível de ferritina em 70,8% estava entre 400 e 1000; em 25%, de 1001 a 1500; e em 4,2%, maior que 1501. Os pacientes foram categorizados de acordo com o IST. Em 70,85% o IST era menor que 45% e em 25%, maior que 45%. Nos pacientes com IST menor que 45% houve uma predominância de pacientes com CA aumentada (82,4%), presença de obesidade (52,9%) e de valores de ferritina que variaram entre 400 e 1000 (82,4%). Já ao analisar o grupo composto por pacientes que apresentaram IST maior que 45%, observamos uma maior frequência de pacientes com sobrepeso (66,6%) e com ferritina entre 1001 e 1500 (50%). Ressalta-se ainda que, dos 17 pacientes com IST menor que 45%, em quatro foram realizadas pesquisas de mutações para genes da HH e em 75% destes foram encontradas mutações. Já nos 6 pacientes com IST maior que 45%, a mutação foi pesquisada apenas em 3, sendo positiva em 2 e negativa em 1 paciente. **Discussão:** Observamos que há um predomínio de pacientes com a presença de CA aumentada na população participante da pesquisa, bem como de sobrepeso e obesidade, o que está de acordo com a literatura. Além disso, foram encontrados em 3 de 4 pacientes com IST < 45% mutações de genes para HH, sendo que a recomendação para a investigação destas mutações é para os pacientes com IST > 45%. **Conclusões:** Com o presente estudo, conseguimos traçar um perfil dos pacientes submetidos à flebotomia no HRU. Ademais, observamos que os resultados positivos para a mutação de HH em pacientes com IST < 45% sugerem que a recomendação para pesquisa destas mutações precisa ser reavaliada. **Apoio:** FAPEMIG.

04. COMPARAÇÃO ENTRE MARCADORES LABORATORIAIS DE FERROCINÉTICA E MEDIDA DE FERRO TECIDUAL POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA EM PACIENTES COM SOBRECARGA DE FERRO TRANSFUSIONAL

Tavares AHJ, Coelho-Filho OR, Saad STO, Costa FF, Fertrin KY

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A terapia transfusional é uma das principais causas de sobrecarga de ferro, e muito utilizada em portadores de hemoglobinopatias. Pacientes politransfundidos necessitam de quelantes de ferro e são acompanhados com dosagem sérica trimestral de marcadores de ferrocinética e medida anual do conteúdo de ferro tecidual por ressonância magnética (RM) utilizando o método T2*. Na prática clínica, ainda é praxe solicitar tanto exames laboratoriais quanto de imagem, embora os marcadores séricos possam se alterar em condições inflamatórias, o que não ocorre com exames de RM. **Objetivo:** Caracterizar a sobrecarga de ferro de uma população com talassemia beta e doença falciforme (DF) através da análise de resultados de exames laboratoriais e por RM e investigar a capacidade dos exames séricos convencionais de prever alterações nas concentrações de ferro tecidual determinada por RM. **Métodos:** Foi feita coleta e análise retrospectiva de dados clínicos (idade, sexo, diagnóstico), laboratoriais (ferritina sérica, ferro sérico, índice de saturação de transferrina e ca-

pacidade total de ligação ao ferro – TIBC) e de RM (conteúdo hepático e cardíaco de ferro; T2* cardíaco e hepático) obtidos de bases de dados eletrônicas após aprovação do comitê de ética local. A análise estatística foi realizada com softwares Microsoft Excel 2010 e GraphPad Prism 6.0. **Resultados:** Foram obtidos dados de 28 indivíduos (9 homens, 32%), sendo 17 com talassemia beta e 11 com DF, com idade média de 35,7 anos (15-62 anos), submetidos a 37 exames de RM entre janeiro de 2014 e outubro de 2016. Em pacientes talassêmicos, o ferro sérico estava significativamente mais alto que a DF ($p = 0,0146$). Apenas um paciente em cada grupo apresentou siderose cardíaca, com T2* de 7,5 ms e 2,95 ms. Nenhum exame laboratorial se correlacionou com a concentração miocárdica de ferro. Houve correlação significativa entre dosagens laboratoriais (ferritina e TIBC) e a concentração hepática de ferro ($r_s = 0,524$, $p = 0,015$ e $r_s = 0,548$, $p = 0,010$, respectivamente). A análise por curvas ROC (receiver operating characteristic) mostrou que a ferritina sérica foi um marcador melhor para sobrecarga hepática de ferro em qualquer grau (> 2 mg/g) que TIBC, sendo que uma ferritinemia acima de 442,7 ng/mL teve sensibilidade de 100% e especificidade de 83,3% de detectar essa alteração. **Discussão:** A diferença observada no ferro sérico foi provavelmente secundária a um maior volume de transfusão utilizado em talassemia beta do que o usado para transfusão de troca em DF. Nossos dados sugerem que os exames laboratoriais convencionais de ferrocinética não são bons preditores da siderose cardíaca, sendo necessários novos marcadores para essa complicação. Entretanto, a ferritina sérica pode ser útil na predição da presença de sobrecarga hepática de ferro, principalmente em locais com acesso limitado à RM ou, ainda, no intervalo entre exames de RM. **Conclusão:** A realização de exames de ferrocinética em pacientes com hemoglobinopatias pode ser otimizada com uso apenas da ferritina sérica. Em locais de acesso restrito à RM, pacientes com histórico transfusional crônico e ferritinemia mais alta (por exemplo, acima de 450 ng/mL) podem se beneficiar de indicação empírica de quelantes de ferro pela alta probabilidade de sobrecarga de ferro hepática.

05. ANÁLISE DE PREVALÊNCIA E CARACTERIZAÇÃO DA ANEMIA EM NEOPLASIAS NÃO HEMATOLÓGICAS

Argani IL, Lima M, Fonseca C, Aquino G, Iantevi M, Minchillo G, Pires B, Mauad V, Borducchi D

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: A anemia corresponde à redução na capacidade do transporte de oxigênio dos glóbulos vermelhos aos tecidos. Nos pacientes oncológicos, ela ganha especial importância por constituir uma causa frequente de astenia, que por sua vez é o sintoma mais comum, afetando pacientes com câncer e limitando suas atividades diárias e qualidade de vida. A maioria dos estudos demonstrou que a presença de anemia no início do tratamento está associada a um pior prognóstico. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de anemia nessa população, determinar o subtipo anêmico envolvido e sua relação com idade e estadiamento clínico em cada neoplasia. A partir dessa análise inicial, levantar hipóteses concretas sobre a participação da anemia na evolução das patologias oncológicas e seu impacto clínico. **Metodologia:** Foram analisados os prontuários de pacientes com neoplasias sólidas no Hospital Estadual Mário Covas quanto ao tipo de neoplasia, estadiamento clínico e níveis hematimétricos iniciais, entre 2015 e 2016. Esses dados foram analisados com auxílio do software estatístico RealStatistics® e Microsoft Excel 2015, visando verificar diferenças entre os grupos, bem como entender se existe relação linear e codependência entre as variáveis. Os resultados foram plotados em gráficos Box Plot e Scatter Chart para melhor visualização do padrão representado. **Resultados:** A prevalência de anemia no grupo geral foi de 40,68%. No câncer de pulmão, verificaram-se aumento dos níveis hematimétricos e volume corpuscular médio nos estádios clínicos avançados, ainda que uma correlação linear não tenha sido demonstrada. O câncer de próstata apresentou queda linear dos níveis hematimétricos com a progressão do grau histológico. No câncer de cólon, estadiamentos intermediários apresentaram níveis maiores que os demais. No câncer de mama, observou-se anemia com tendência a microcitose com a evolução da doença. **Conclusão:** A anemia nas neoplasias oncológicas segue padrões distintos a depender de cada doença. Esse levantamento gera hipóteses quanto a correlação da anemia quanto ao sítio primário e progressão do estadiamento. A partir desses dados, novos desenhos poderão ser elaborados a fim de averiguar a causalidade e aplicabilidade clínica desses achados.

06. DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS MICROCÍTICAS: VALIDAÇÃO DE NOVOS ÍNDICES HEMATIMÉTRICOS PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE TALASSEMIAS E FERROPENIAS

Ferreira TZ, Takihi IY, Miura TES, Martins MB, Tyszczenko MP, Fenzi DDA, Chauffaille ML, Goncalves MV, Sandes AF

Setor de Hematologia, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O diagnóstico diferencial das anemias microcíticas é clinicamente importante, uma vez que apresenta causas, tratamentos e prognósticos diferentes. As principais doenças que apresentam anemia microcítica são deficiência de ferro, talassemias, anemia sideroblástica e anemia de doença crônica. O uso de índices discriminatórios é útil para diferenciar a anemia ferropriva da beta-talassemia, como o RDW e índice de Green & King. Vale ressaltar que, como não há absoluta especificidade e sensibilidade destes índices, não se pode prescindir da confirmação diagnóstica específica. Recentemente, um novo índice foi proposto baseado em dois novos parâmetros dos analisadores hematológicos: porcentagens de eritrócitos microcíticos (%MicroR) e hipocrômicos (%HypoHe). A %MicroR indica a porcentagem de eritrócitos com VCM < 60 fL, e a %HypoHe indica a porcentagem de eritrócitos com HCM < 17 pg (para este parâmetro, é necessário o uso do canal de reticulócitos do analisador). A partir desses dados, um índice matemático pode ser calculado para diferenciar anemias ferroprivas das talassemias: %MicroR - %HypoHe. Valores superiores a 11,5 indicam alta probabilidade diagnóstica de talassemia (E. Urrechaga et al., 2010). O estudo a seguir destina-se a comprovar esse índice e comparar os resultados com o índice de Green & King. **Materiais e métodos:** Foram analisadas 1348 amostras de sangue periférico de pacientes de ambos os sexos e todas as idades, coletadas em anticoagulante EDTA potássico, no período de 1/1/2017 a 30/6/2017, e passadas na linha XN9000 da Sysmex para contagem de CBC e reticulócitos. Para definição de anemia microcítica, determinou-se VCM < 80 fL e Hb < 13 g/dL. Também foram analisadas dosagens de ferro sérico, ferritina, saturação de transferrina e eletroforese de hemoglobina (por método HPLC). Foram considerados talassêmicos os indivíduos que apresentaram valores aumentados de hemoglobina A2 (> 3,5%). Os pacientes considerados ferropênicos apresentavam ferritina < 20 microg/L e eletroforese de hemoglobinas normal. **Resultados:** Dentre as 1348 amostras, foram identificados 56 pacientes com talassemia e 17 pacientes com anemia ferropriva. Os pacientes do grupo talassêmico apresentaram o índice MicroR - HypoHe > 11,5, com exceção de 3 pacientes (média: 33,9, SD ± 11,1). Dentre o grupo ferropênico, 13 casos apresentaram índice < 11,5 e 4 tiveram índice > 11,5 (média: 8,9, SD ± 8,26). A sensibilidade encontrada para o índice MicroR - HypoHe foi de 94% e especificidade de 76%. Em comparação, o índice de Green & King mostrou sensibilidade de 75% e especificidade de 76%, utilizando-se a mesma população estudada. Todos os casos que tiveram índice > 11,5 (sugestivos de talassemia) apresentaram índice de Green & King < 72 (também sugestivo de talassemia). Já os casos de ferropenia apresentaram índice < 11,5 e Green & King > 72 em sua maioria (13 em 17 casos). **Discussão e conclusão:** Ao analisar esse novo índice proposto (MicroR - HypoHe) em comparação com o Green & King, percebemos que o mesmo (M-H) é altamente sensível (94% contra somente 75% do Green King) e igualmente específico (76% contra 76%). A utilização do novo índice hematimétrico aumenta a sensibilidade diagnóstica, auxiliando o médico na escolha dos exames laboratoriais para o correto diagnóstico da anemia microcítica.

07. PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM IDOSOS DE MUNICÍPIO DO NOROESTE PARANAENSE

Rodrigues R^{a,b}, Teoro SSS^a, Silva KCR^a

^a Universidade Paranaense (UNIPAR), Paranavaí, PR, Brasil

^b Hemonúcleo Regional de Paranavaí, Paranavaí, PR, Brasil

Objetivos: Analisar a prevalência dos tipos de anemias em idosos. **Material e métodos:** Estudo descritivo, transversal, retrospectivo através de dados digitais de laboratório privado de análises clínicas em Querência do Norte (PR), com amostra composta de 293 hemogramas de idosos de mais de 60 anos, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016, analisando dados do eritrograma através das variáveis: concentração de hemoglobina, hematócrito e índices hematimétricos (volume corpuscular médio, hemoglobina corpuscular média, concentração de hemoglobina corpuscular média) e RDW. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética

em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Paranaense, CAAE 68618117.0.0000.0109. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva, através do programa Statistics 8.0. **Resultados:** Na análise dos 293 eritrogramas, 30,71% apresentaram anemias, sendo 19,79% homens e 10,92% mulheres, dos quais foram 42,32% com anemia normocrômica normocrômica, 3,07% de anemia microcítica hipocrômica e 5,12% com anemia macrocítica. No grupo com anemias, registrou-se 13,99% de anisocitose e, no grupo sem anemia, observou-se 21,67% de anisocitose. **Discussões:** As anemias podem ter causas genética, hemólises, deficiências nutricionais, doenças crônicas e iatrogênicas (Braga, 2014). No idoso, ela pode ocorrer pelo aumento na demanda de eritropoetina na maturação dos eritrócitos (Corona, 2014), associado à diminuição da capacidade hormonal e da função hematopoiética na medula óssea (Yi-Chun et al., 2016). O maior percentual de anemias normocrômicas normocrômicas pode estar associado a hemorragias (Braga, 2014), entre elas as digestivas, provocadas pelo aumento no consumo de anti-inflamatórios (Milagres et al. 2015). A anisocitose observada nos dois grupos é um parâmetro auxiliar na avaliação e no diagnóstico diferencial de anemias, uma vez que seus valores são normais em talassemia menor, aumentados nas anemias ferroprivas e megaloblásticas (Braga, 2014). **Conclusões:** Nos idosos, a diminuição da capacidade fisiológica e o declínio funcional dos órgãos surgem como consequência do envelhecimento, sendo estes mais propensos ao desenvolvimento de doenças hematológicas, sendo a anemia a mais prevalente, por estar ligada a várias causas. A deficiência nutricional pode ser responsável por anemias microcíticas (deficiência de ferro) e macrocíticas (deficiência de vitamina B12 e folatos), devido a mudanças nos padrões alimentares, falta de atividade física e declínio fisiológico, alterando a absorção desses nutrientes. É essencial para a manutenção da saúde do idoso a inclusão do hemograma como exame de triagem para análise de patologias, evitando o agravamento de doenças como as anemias, que possuem causas preveníveis, através da adoção de protocolos de medidas não farmacológicas, tais como acompanhamento nutricional voltado para nutrientes essenciais, prática de exercícios físicos e exames periódicos.

08. UTILIZAÇÃO DE ÍNDICES MATEMÁTICOS NA DIFERENCIAÇÃO DE ANEMIAS MICROCÍTICAS E HIPOCRÔMICAS

Mocci CC^a, Belini-Júnior E^b, Nascimento PPD^a, Bonini-Domingos CR^a

^a Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

Introdução: As anemias microcíticas e hipocrômicas são resultantes de diferentes condições patológicas e prevalentes na população brasileira, necessitando de equipe multidisciplinar e demanda maior de tempo e custo para seu diagnóstico e tratamento. Muitas vezes o diagnóstico é dependente das análises laboratoriais e, em muitos casos, há a necessidade da utilização de metodologias específicas para determinar se a anemia se deve à deficiência de ferro ou aos diferentes tipos de talassemias. O uso de índices matemáticos tem sido atualmente sugerido como uma nova e promissora ferramenta no auxílio da diferenciação entre anemias microcíticas hipocrômicas, o que pode ser de grande ajuda para o direcionamento terapêutico adequado. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do uso dos índices matemáticos sugeridos na literatura para a diferenciação das anemias microcíticas hipocrômicas. **Material e métodos:** Foram analisados dados de 11 hemogramas de pacientes com anemia a esclarecer. Avaliamos dois grupos: A) 2 indivíduos com diagnóstico de traço beta talassêmico; B) 9 indivíduos sem diagnóstico para anemias ou por outra mutação de hemoglobinas (Hb AA). O perfil hemoglobínico foi obtido por meio de testes laboratoriais clássicos e complementares, incluindo a cromatografia de alta resolução – HPLC (Trinity Biotech – Ultra 2; Kit Resolution). Para diferenciar as anemias microcíticas e hipocrômicas foram utilizados 9 índices, sendo eles: Sirdah MCV - RBC - (3 Hb); Mentzer MCV/RBC; Ehsani MCV - (10 RBC); England & Fraser (MCV - RBC - 3,4 - (5 Hb); Green & King MCV2 x RDW/Hb x 100; Srivastava-Benington HCM/RBC; Shine & Lal MCV2 x HCM/100; além de valores de RDW e RBC. **Resultados e discussões:** Como a população brasileira é multiétnica, foi preciso testar vários índices matemáticos, posto que foram estabelecidos para populações específicas, nem sempre se aplicando à população brasileira. Os índices England & Fraser e Green & King sugeriram traço beta talassêmico para um paciente com diagnóstico de Hb AA e um com Hb A₂ aumentada. O índice Shine & Lal sugeriu o traço para apenas um pacien-

te com Hb A₂ aumentada, e os valores de RBC de dois pacientes com Hb AA também indicaram traço talassêmico. Os índices Sirdah, Mentzer, Ehsani e Srivastava-Benington não sugeriram traço beta talassêmico para nenhum dos pacientes. Os índices England & Fraser e Green & King devem ser avaliados em conjunto, pois foram os que mais se aproximaram do diagnóstico laboratorial dos pacientes, sugerindo traço beta talassêmico. Devem ser analisados com acuidade o sexo e a idade dos indivíduos, pois são fatores que influenciam no resultado do hemograma.

09. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12 E SUAS REPERCUSSÕES CLÍNICAS: RELATO DE CASO

Pinotti CS, Menezes RM, Loda RM, Soares EMV

Hospital Municipal Doutor Carmino Caricchio, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar as repercussões clínicas decorrentes da deficiência de vitamina B12 por meio de um relato de caso. **Relato de caso:** S.A.P., sexo feminino, 51 anos, negra, natural e procedente de São Paulo, católica, com história de parestia e intensa mialgia em membros inferiores há 6 meses e piora há 20 dias, com limitação da deambulação. Deu entrada no pronto-socorro desorientada, hipocorada, com fraqueza muscular global com predomínio crural. Ao exame inicial, apresentou pancitopenia (Hb 8,9; Ht 25,1; VCM 111,7; HCM 39,6; plaquetas 106 mil; leucócitos 3.000 sem desvio infeccioso; DHL 1167). Durante a internação, apresentou confusão e alucinações, sem resposta terapêutica após uso de neurolépticos. Contudo, após 6 dias do início da reposição empírica de cianocobalamina, houve regressão do quadro psiquiátrico e progressiva melhora do quadro neurológico inicial. Relatou ainda dificuldade para urinar e defecar, sendo necessário uso de sonda vesical de demora e de medidas laxativas constantes. Foram realizados exames de screening para elucidação diagnóstica e exclusão de outras prováveis etiologias. Entretanto, evidenciou-se apenas alteração dos níveis séricos de vitamina B12 (83 pg/mg), concluindo-se como causa básica a anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12 de etiologia idiopática. Na ressonância magnética, foi evidenciada mielose funicular e pela urodinâmica apresentava bexiga neurogênica. Após 27 dias de internação, recebeu alta com melhora do quadro de parestia, boa sustentação do tronco, mas dificuldade para manter-se em posição ortostática e com necessidade de manutenção da sonda vesical de demora. Após 1 ano de tratamento contínuo com cianocobalamina intramuscular, a paciente apresentou importante melhora do quadro neurológico, com controle esfinteriano sem necessidade de uso de sonda vesical de demora, reflexos exaltados globalmente, sensibilidade tátil diminuída em membros inferiores e tronco, sensibilidade vibratória diminuída em membros inferiores, além de conseguir manter-se em posição ortostática e deambular com apoio. A dosagem atual de vitamina B12 é 398 pg/mg com níveis hematimétricos dentro dos limites de referência. **Discussão:** A deficiência de vitamina B12 associa-se a parestias, fraquezas e distúrbios de propriocepção devido a degeneração da mielina e perda de fibras nervosas em coluna dorsal e lateral da medula espinal e no córtex cerebral. Assim, é possível encontrar síndromes associadas, como a neuropatia sensitivo-motora por degeneração axonal e a mielopatia funicular, identificada na paciente em questão. Outras manifestações incluem neuropatia óptica, neuropatia autonômica envolvendo os plexos mioentéricos de Auerbach levando à constipação crônica e inervação autonômica da bexiga, evoluindo para bexiga neurogênica, descrita no caso. Encontram-se ainda alterações neuropsiquiátricas como psicose e alucinações, descritas como "loucura megaloblástica", como no caso apresentado, além de depressão, sendo potencialmente reversíveis ou melhoradas após reposição adequada. **Conclusão:** Deficiência de vitamina B12 deve ser considerada em pacientes com neuropatia periférica associada a quadro neuropsiquiátrico, mesmo sem fatores de risco para esta deficiência. O diagnóstico precoce, por meio da dosagem sérica dessa vitamina, permite uma intervenção rápida com reposição parenteral e reversão da clínica inicial ou mesmo melhora dos sintomas, minimizando sequelas.

10. AA GENOTYPE FOR MTHFD1 C.1958G>A IS ASSOCIATED WITH HIGH CONCENTRATION OF SERUM TETRAHYDROFOLATE IN HEALTHY INDIVIDUALS

Lucena MR^a, Paniz C^b, Bertinato JF^b, Palchetti CZ^b, Gomes GW^b, Nascimento PC^b, Figueiredo MS^a, Guerra-Shinohara EM^{a,b}

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

^b Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Objective: The aim of the study was to evaluate the interaction between polymorphism in the methylenetetrahydrofolate dehydrogenase (MTHFD1 c. 1958G>A) gene and serum folate, unmetabolized folic acid (UMFA), tetrahydrofolate (THF), 5-methyl-THF, 5-formyl-THF, 5,10-methenyl-THF, MeFox (an oxidation product of 5-methyl-THF) and total plasma homocysteine (tHcy) concentrations in a healthy population exposed to mandatory flour fortification with folic acid and iron. **Methodology:** In this cross-sectional study, 144 healthy people who were exposed since July 2004 to mandatory wheat and maize flour fortification — through the addition of 150 µg of folic acid and 4.2 mg of iron per 100 g of flour — were included. Serum folate was measured by microbiologic assays. Serum UMFA, 5-methyl-THF, THF, 5-formyl-THF, 5,10-methenyl-THF, and MeFox were analyzed by HPLC/MS-MS. tHcy was performed using the chemiluminescent immunoassay method by an automated IMMULITE 2000™ analyzer. Genomic DNA was extracted from whole blood using a commercial kit. The genotype MTHFD1 c. 1958G>A SNP was determined by PCR in real time, TaqMan SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, USA). **Results:** The frequencies of genotypes for MTHFD1 were 33 (22.3%) carriers of GG, 83 (56.1%) carriers of GA and 32 (21.6%) carriers of AA. When comparing the different genotypes for MTHFD1 c. 1958G>A, carriers of the homozygous mutation (AA) had higher THF concentrations than those who had the wild genotype (GG) (p = 0.019). Individuals who presented the wild genotype and the mutated allele in heterozygosis (GG/GA) had lower MeFox concentrations compared to those with homozygous mutation (AA) (p = 0.026). It was demonstrated that polymorphism MTHFD1 c. 1958G>A did not affect serum folate and other forms of folate, as well as tHcy concentrations in the evaluated group. **Discussion:** The MTHFD1 enzyme has three distinct activities: the conversion of THF to 10-formyl-THF; the reversible conversion of 10-formyl-THF to 5,10-methenyl-THF; and the conversion of 5,10-methenyl-THF to 5,10-methylene-THF. SNPs in this gene may result in disturbance of the folate-mediated homocysteine pathway and therefore may alter folate or homocysteine concentrations. In our study, the higher concentration of serum THF in homozygous carriers of MTHFD1 c. 1958G>A SNP suggests a probable lower enzymatic activity of MTHFD1, which would lead to a reduction in the conversion of THF to 10-formyl-THF and 5,10-methylene-THF. Other studies have demonstrated that the MTHFD1 c. 1958G>A SNP reduces the enzyme activity alter folate or homocysteine concentrations. **Conclusion:** The AA genotype for MTHFD1 c.1958G>A polymorphism was associated with a higher concentration of serum THF, while no associations were found between this polymorphism and other forms of folate and plasma tHcy concentrations.

11. ESTABELECIMENTO DE INTERVALO DE REFERÊNCIA PARA RDW EM HEMOGRAMAS REALIZADOS NOS ANALISADORES CELL DYN RUBY E CELL DYN 3700 NA POPULAÇÃO DE JOINVILLE (SC)

Cappellari A^a, Ramos SA^b, Campos AJ^b

^a Laboratório Ghanem, Joinville, SC, Brasil

^b Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville, SC, Brasil

Objetivos: Dentre os parâmetros que compõem o hemograma, o índice de anisocitose (RDW) é utilizado como ferramenta complementar no diagnóstico de alguns tipos de anemias microcíticas. O objetivo do presente estudo foi estimar os VR de RDW nos equipamentos Cell Dyn (CD) RUBY e Cell Dyn (CD) 3700, utilizando os resultados de eritrograma anteriores alterados. Foram avaliados indivíduos acima de 13 anos de ambos os gêneros e obtidos os valores de hemoglobina entre 13 e 16 g/dL; volume corpuscular médio (VCM) entre 84 e 96 fL; e RDW entre 9 e 15%. As amostras de sangue total coletadas com EDTA K3 foram processadas no analisador hematológico CD Ruby e logo após no CD 3700, com posterior avaliação microscópica em lâmina. A análise estatística dos dados foi realizada através do programa Graph Pad 6.0. **Resultados:** Foram avaliados os resultados dos parâmetros hematológicos de 502 amostras processadas de forma pareada nos analisadores CD Ruby e CD 3700, concomitantemente. As médias gerais dos valores de RDW das 502 amostras foram de 11,8 ± 0,65% para o CD Ruby e 14 ± 0,8% para o CD 3700, estatisticamente significativas (p < 0,0001). As amostras que apresentaram valores acima de 14,5% (valor de corte para definir presença de anisocitose) fo-

ram avaliadas em microscopia, porém nenhuma alteração eritrocitária foi encontrada. Sob este ponto de vista, das 502 análises, 78% ($n = 393$) processadas no analisador CD Ruby apresentaram RDW entre 11,5 a 12,5%, enquanto no CD 3700 65% ($n = 328$) apresentaram RDW entre 13,5 e 14,5%. No CD Ruby, apenas 0,8% ($n = 04$) apresentaram RDW acima de 14,5%, enquanto no CD 3700 se obteve 16% ($n = 82$) amostras com RDW aumentado. **Discussão:** Estudos descritos na literatura já mostraram a diferença para RDW entre os analisadores CD 3700 e CD 4000, em que os resultados para o CD 3700 (12,1-16,1%) mostraram-se similares ao presente estudo. Outros pesquisadores demonstraram através da análise de 195 amostras do CD os VRs obtidos foram em média $10,8 \pm 0,90\%$. Considerando a mesma marca dos equipamentos do presente estudo, também foi demonstrado para a população de Curitiba que o valor da média do CD 3000 SL foi de $13,25 \pm 0,78\%$. O comportamento do RDW nos dois equipamentos pode ser explicado pelas diferenças entre as metodologias utilizadas. O CD Ruby utiliza como método de análise celular a dispersão a laser após a esferotização dos eritrócitos centralizando as células pelo fluxo hidrodinâmico, o que diminui as variações de volume durante o período de contagem, enquanto o CD 3700 utiliza a impedância sem o foco hidrodinâmico. **Conclusão:** Os VR encontrados para a população de Joinville foram próximos aos estudos de outras populações. De qualquer forma, diante dos resultados obtidos, ressalta-se a importância de estabelecer VR fidedignos próprios baseados em estudos da população regional/local, considerando, além das diferenças individuais da população, as diferenças técnicas do equipamento em uso.

12. COMPLICAÇÕES CLÍNICAS EM PACIENTES PORTADORES DA HEMOGLOBINA COIMBRA

Santos BC, Jorge SE, Albuquerque DM, Gilli SCO, Sonati MF, Fertrin KY, Costa FF

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A hemoglobina (Hb) Coimbra, descrita em 1991 em uma família portuguesa por Tamagnini et al., é resultante da troca de resíduos na interface $\alpha 1\beta 2$ das cadeias [HBB: c.300T > A, p.Asp100Glu]. Há poucos relatos sobre as características clínicas e laboratoriais dos portadores desta variante, e a ausência de condutas específicas para tratamento sugere tratar-se de uma condição benigna. **Materiais e métodos:** Foram incluídos neste trabalho 10 pacientes de 5 diferentes famílias, com idades entre 31 e 72 anos, sendo 6 mulheres, acompanhados no hemocentro da Unicamp pelo diagnóstico de policitemia secundária à Hb Coimbra, com hematócrito ao diagnóstico entre 46,9 e 78,1%. Ao contrário do esperado, 3 destes portadores apresentaram curso clínico muito grave. **Resultado e discussão:** A mutação da Hb Coimbra foi confirmada em dosagem por sequenciamento direto do gene da β -globina. Para a determinação dos haplótipos, foram utilizados ensaios TaqMan™ SNP Genotyping para os polimorfismos rs7482144, rs968857, rs16911905 e sequenciamento direto para rs713040, rs10768683, rs7480526, rs7946748, o que resultou em haplótipo comum para o alelo da Hb Coimbra, sugerindo fortemente a mesma origem para a mutação em todos os pacientes. Três indivíduos apresentaram complicações possivelmente atribuíveis à doença. O paciente 1, homem, 64 anos, foi diagnosticado com tromboembolismo pulmonar (TEP) em julho de 2012, tratado com anticoagulante oral. O paciente 2, homem, 60 anos, apresentou trombose venosa profunda de membro inferior esquerdo complicada, que evoluiu para amputação em 2010, antes do diagnóstico de Hb Coimbra. Em janeiro de 2015, o mesmo paciente também foi diagnosticado com TEP. Atualmente, ele está em uso de anticoagulante oral. O paciente 3, homem, 72 anos, apresentou quadro de hemiparesia em 2016, diagnosticado com AVC hemorrágico de conduta conservadora. Nesses mesmos pacientes foram observados altos níveis de eritropoetina sérica (EPO): 81,1 mUI/mL, 423,5 mUI/mL e 35,4 mUI/mL, respectivamente, associados, provavelmente, às sangrias terapêuticas. Os demais pacientes apresentaram níveis normais de EPO (valores de referência 2,6 – 18,5 mUI/mL). A afinidade da Hb pelo O_2 foi avaliada pela determinação de $p50$ em sangue total. Testes de dissociação e saturação Hb- O_2 demonstraram que as amostras de portadores da Hb Coimbra tiveram maior afinidade pelo O_2 quando comparadas às amostras de indivíduos controles (Hb normal). Os valores de $p50_{\text{deoxi}}$ e $p50_{\text{oxi}}$ de Hb Coimbra foram, respectivamente, $8,22 \pm 0,64$ e $7,94 \pm 0,98$ versus controle: $15,56 \pm 0,50$ e $15,56 \pm 0,77$. Não foram observadas diferenças de afinidade entre as amostras de pacientes com complicações clínicas e os demais portadores da Hb Coimbra. Alterações na interface $\alpha 1\beta 2$, como na Hb Coimbra, geram mudanças conformacionais na estrutura da Hb que favorecem a

ligação com O_2 . Em geral, resultam em eritrocitose de curso clínico benigno, o que, segundo nossos dados, não se aplicaria a todos os casos, em especial portadores da Hb Coimbra. Para estes, sugerimos o uso profilático de AAS ou sangrias terapêuticas, com o intuito de evitar complicações trombóticas ou vasculares. **Conclusão:** Tendo em vista tais dados, acreditamos que um estudo maior e multicêntrico seja apropriado para melhor avaliar as complicações clínicas e otimizar o tratamento da eritrocitose secundária às hemoglobinas com alta afinidade pelo O_2 .

13. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA NOS PACIENTES PÓS-CIRURGIA BARIÁTRICA

Pietrobon E, Martins P, Bonissoni MDA

Centro Universitário FAG, Cascavel, PR, Brasil

Objetivo: O objetivo do estudo foi identificar as características clínicas e evolutivas de pacientes previamente submetidos a cirurgias bariátricas, devido as elevadas taxas de deficiências nutricionais frequentemente associadas, com foco na deficiência da vitamina B12, principal causa de anemia megaloblástica. **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que objetivou identificar deficiências nutricionais, com foco na deficiência de vitamina B12 em pacientes pós-bariátricos. A busca foi realizada nas bases de dados Medline e Scielo. Das 15 publicações encontradas, foram selecionados 9 artigos científicos para fazerem parte da amostra. **Discussão:** A vitamina B12 é liberada pela degradação de proteínas de origem animal pelas proteases pancreáticas, com consequente transferência da molécula de vitamina B12 para o fator intrínseco gástrico (FI) produzido pelas células parietais do estômago. A ligação da vitamina B12 ao FI forma um complexo na mucosa que resiste às enzimas proteolíticas do lúmen intestinal e que, posteriormente, se adere a receptores das células epiteliais do íleo terminal, onde a vitamina é absorvida e ligada a um transportador plasmático, sendo em seguida lançada na circulação. Na ausência do FI, a absorção da vitamina B12 é prejudicada e, finalmente, ocorre a sua deficiência. A carência de cobalamina é assintomática, seus sinais e sintomas podem ocorrer por um longo período de sua existência. Sendo assim, suas consequências podem levar anos para aparecer. Atualmente, a cirurgia bariátrica é considerada a ferramenta mais eficaz no tratamento e controle da obesidade mórbida. Existem três formas básicas de tratamento por cirurgia bariátrica: através das técnicas restritivas; disabsortivas; e mistas. As carências nutricionais estão relacionadas a mudanças fisiológicas e anatômicas que prejudicam a absorção e ingestão de macro e micronutrientes. **Resultados:** A vitamina B12, ou cianocobalamina, desempenha importantes funções metabólicas e neurotróficas no organismo. A cirurgia bariátrica colabora de diversas maneiras no desenvolvimento da deficiência dessa vitamina: com a redução da produção gástrica de ácido clorídrico, não há conversão de pepsinogênio em pepsina, a qual é necessária para a liberação da vitamina B12 presente em alimentos proteicos. Além disso, o fator intrínseco é produzido pelas células parietais do estômago e, quando não há produção de fator intrínseco ou esta é insuficiente, como acontece com a redução do compartimento gástrico, não há absorção de vitamina B12 no íleo distal, dando origem à anemia perniciosa. Após 6 meses de pós-operatório, baixos níveis de vitamina B12 podem ser constatados. Contudo, muitas vezes isto ocorre após um ano ou mais, quando seu armazenamento no fígado se encontra esgotado. **Conclusão:** Devido à incontestável evidência de que a falta de vitamina B12 está fortemente associada ao procedimento de gastroplastia, nota-se a importância do uso de polivitamínicos e minerais para reposição dos nutrientes que se encontram deficientes ou até mesmo como forma preventiva no protocolo de atendimento.

14. ANEMIA MEGALOBLÁSTICA: RELATO DE CASO OCORRIDO NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ

Brustolin T, Chaves MAF, Barros MF, Plewka J

Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

Objetivos: Relatar um caso característico de anemia megaloblástica ocorrido em paciente haitiano que está residindo no oeste do Paraná. **Material e métodos:** O estudo foi um relato de caso de anemia megaloblástica ocorrido em paciente que foi internado no Hospital Universitário do Oeste do Paraná. Os dados foram coletados no prontuário eletrônico pelo sistema Tazy®, que é o utilizado pelo hospital, e foram focadas em relação aos exames realizados no período de internamento e também

nas informações técnicas do estado geral de saúde do paciente no período em que o mesmo foi admitido e esteve internado. **Resultados:** Paciente JJ., masculino, 33 anos, negro, natural do Haiti. Refere que há 8 dias está com fraqueza generalizada com dificuldade para deambular. Relata que não está se alimentando bem. Nega comorbidades e anemia prévia. Ao ser admitido no hospital, o seu hemograma apresentou hemoglobina: 2,3 g/dL, hematócrito: 6,5%, VCM (volume corpuscular médio) de 104,8 fL, RDW (Red Cell Distribution Width) de 30% e contagem de leucócitos de 6.320/mm³ com presença de 65 hipersegmentados contados, além de poiquilócitos, macroalócitos, presença de anel de Cabot, corpúsculo de Howell-Jolly e de Heinz. Contagem de plaquetas de 96.100/mm³. Em relação aos exames bioquímicos, a dosagem de vitamina B12 foi menor que 83 pg/mL (VR: 250-300 pg/mL), ácido fólico: < 0,5 ng/mL (3 a 17 ng/mL), LDH de 17.990 UI/L (VR 300 UI/L) e homocisteína de 61,38 µmol/L (VR 4 a 15 µmol/L). O paciente recebeu transfusão sanguínea, iniciou reposição com ácido fólico e vitamina B12 e obteve resposta ao tratamento. Após 18 dias de internamento, recebeu alta e foi encaminhado ao hematologista. **Discussão:** A anemia megaloblástica representa a principal anemia macrocítica e resulta da deficiência de vitamina B12 e/ou ácido fólico. Tais componentes são fundamentais, pois atuam como coenzima em reações importantes que ocorrem na síntese de DNA e a deficiência destes elementos tornam a divisão celular lenta e defeituosa. Esta anormalidade nada mais é do que uma assincronia da maturação do núcleo em relação ao citoplasma. As células se preparam para uma divisão que não ocorre, e, como resultado, acabam se tornando maiores. Os achados hematológicos são característicos principalmente pelo valor de VCM aumentado e pela presença de hipersegmentados, que é um sinal precoce da disfunção da granulopoese e multiplicação celular. A anisocitose é medida pelo RDW, e quando o valor se encontra acima de 15% indica que a população de eritrócitos não é homogênea, ou seja, o tamanho da população de hemácias está alterado. Em relação aos outros exames relatados, observa-se que, devido à eritropoiese ineficaz, juntamente com a hemólise intramedular, ocorre o aumento exacerbado da desidrogenase láctica, e o aumento da dosagem da homocisteína sérica é explicado pela deficiência sérica da vitamina B12 e do ácido fólico. Ressalta-se a importância do diagnóstico laboratorial para elucidar o caso desse paciente. **Conclusão:** A anemia é considerada um problema de saúde pública e atinge grande parte da população. O diagnóstico precoce de uma anemia carencial, como a megaloblástica, é de extrema importância para que o paciente receba o suporte e o tratamento necessários.

15. PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM UMA POPULAÇÃO RIBEIRINHA DA AMAZÔNIA: MELGAÇO (PA)

Rodrigues EDS, Guerreiro JF, Silva RRL, Pinto AM

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

Introdução: Historicamente, as populações amazônicas sofrem com a elevada prevalência de doenças carenciais que estão comumente associadas às precárias condições socioambientais e nutricionais a que estão expostas. De acordo com o Atlas do Desenvolvimento Humano no Brasil – 2013, elaborado pelo Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (Pnud), Melgaço, município do arquipélago do Marajó, no estado do Pará, ostentava o título de cidade com o pior índice de desenvolvimento humano do país e, como consequência, os indicadores de saúde estavam abaixo da média nessa região. A anemia carencial, caracterizada pela diminuição dos níveis de hemoglobina em decorrência da ingestão reduzida de ferro, zinco, vitamina B12 e proteínas, tem impacto marcante no desenvolvimento de crianças, e em mulheres gestantes pode provocar danos irreversíveis no desenvolvimento do feto. É considerada uma das principais endemias que acometem populações amazônicas e um dos principais indicadores de saúde nessa região. **Objetivo:** Investigar a prevalência de anemia carencial na população de Melgaço e pesquisar determinantes ambientais que possam contribuir para o surgimento e a manutenção de taxas elevadas de anemia na população, e subsidiar a elaboração de estratégias de atenção primária visando a prevenção e o controle das enfermidades de maior interesse para a população. **Material e métodos:** Uma amostra da população ribeirinha do município de Melgaço, constituída por 305 indivíduos, sem restrição de idade ou gênero, foi analisada do ponto de vista hematológico (contagem de hemácias e dosagem de hemoglobina; e determinação do hematócrito, índices hematimétricos – VCM, HCM e CHCM). As análises foram efetuadas em contador eletrônico de células BC-2300 (MINDRAY®). Também foram realizados exames parasitológicos de fezes (EPF) pelo método de Ritchie.

Resultados: As análises hematológicas revelaram que homens e mulheres com idade superior a 12 anos possuíam níveis de volume corpuscular médio (VCM) abaixo do adequado em 51,7% dos homens e 48,2% das mulheres, indicando elevada prevalência de anemia microcítica. Nas crianças com idades entre 0 a 2 anos, 22,2% delas possuíam níveis de hemoglobina abaixo do adequado e 36,1% apresentavam baixos valores de hematócrito, também indicativos de anemia carencial. O EPF identificou uma ocorrência de 85,5% de indivíduos parasitados predominantemente por *Ascaris lumbricoides* e *Endolimax nana*. **Discussão:** Os resultados do EPF podem explicar em grande parte os elevados índices de anemia em crianças antes da idade escolar, associada a uma dieta pobre em vitaminas, ferro e proteínas. Por outro lado, o percentual elevado de portadores VCM entre os adultos decorre, muito provavelmente, da inadequação da dieta, sobretudo devido à baixa ingestão de vitaminas e ferro devido ao baixíssimo consumo de vegetais, sendo que a alimentação local consiste basicamente em peixes e farinha de mandioca. **Conclusão:** As populações ribeirinhas na Amazônia possuem histórico de alta prevalência de anemia e de infecção por parasitas intestinais, e os resultados observados do município de Melgaço corroboram essas evidências, expondo a cronicidade de um aspecto marcante da epidemiologia amazônica e a necessidade premente de elaborar plano de estratégias de atenção primária visando a prevenção e o controle das enfermidades de maior predominância nessas comunidades.

16. ANEMIAS VERSUS PARASITOSE: UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA INFANTIL ENTRE AS COMUNIDADES RIBEIRINHAS SITUADAS NO ESTADO DO PARÁ

Silva GEA, Sarges EDS, Silva RO, Lobo RRED, Damasceno DWI, Cruz LN, Sarges CDS, Melo MFC, Ribeiro CHMA

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Verificar a prevalência da anemia e sua correlação com parasitoses intestinais em uma população de crianças ribeirinhas atendidas pelo programa Luz na Amazônia. Ressalta-se aqui que este projeto tem a parceria do programa Luz na Amazônia, que visa fortalecer as atividades de promoção e assistência à saúde em comunidades ribeirinhas da área insular da região metropolitana de Belém. O programa é desenvolvido através de um navio-hospital, envolvendo professores, alunos e técnicos da UFPA, e voltado à melhoria da qualidade de vida das famílias atendidas. **Metodologia:** A população estudada foi constituída por crianças de 1 a 12 anos de idade, residentes nas comunidades ribeirinhas, após o consentimento dos pais em aderir ao estudo. Os dados das crianças foram obtidos por meio de questionários aplicados mediante coleta de sangue a cada visita mensal do navio Luz da Amazônia à comunidade. O projeto foi submetido e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Instituição, Parecer nº 1.351.214 CEP-ICS/UFPA. As amostras para hemograma foram analisadas por metodologia semiautomatizada. Analisaram-se os parâmetros: hemácias, hemoglobina, hematócrito, VCM, CHCM, RDW, leucócitos totais e plaquetas. O filme sanguíneo foi realizado e as amostras coradas por meio da coloração pan-óptica e submetidas à microscopia óptica. Para detecção de helmintos e protozoários utilizou-se o método de Hoffmann. **Resultados e discussão:** No total de 32 crianças, 13 (41%) eram do sexo feminino e 19 (59%) do sexo masculino, 8 (25,6%) apresentaram anemia normocrômica e normocítica. Os parasitas mais encontrados foram *Trichuris trichiura* e *Ancilostomídeo*. Das crianças que apresentaram anemia, todas estavam poliparasitadas. Entretanto, a prevalência dos parasitas que podem influenciar diretamente no desenvolvimento da anemia foi a seguinte: *Trichuris trichiura*, 65%; e *Ancilostomídeo*, 31%. O *Trichuris trichiura* é o helminto que ocasiona lesão na mucosa intestinal, podendo gerar sangramento. Em infecções severas, pode provocar um quadro de anemia. Já o *Ancilostomídeo*, através de sua ação espoliadora, dificulta a absorção dos nutrientes, dentre eles o ferro. A perda sanguínea é uma importante causa de anemia ferropriva. Apesar de as crianças não apresentarem uma anemia por uma possível perda de ferro, a anemia normocrômica e normocítica é a forma que pode surgir em consequência de perda súbita de quantidades relativamente grandes de sangue. Portanto, a partir dos resultados, podemos sugerir que os parasitas que foram encontrados nas crianças anêmicas são um fator de risco a ser levado em consideração no desenvolvimento dessa anemia ou no agravamento desta afecção devido a sua ação. **Conclusão:** O alto índice de infecção mostra que, apesar da assistência em saúde ofertar o tratamento para as crianças dessa comunidade, os mesmos ficam susceptíveis a reinfecções pelo parasita, o que pode au-

mentar a chances de desenvolver um quadro anêmico ou aumentar seu grau de severidade.

17. PREVALÊNCIA DE ANEMIA FERROPRIVA BASEADA NO ERITROGRAMA E DOSAGEM DE FERRITINA EM DOIS LABORATÓRIOS DOS CAMPOS GERAIS (PR)

Martins VR, Mello LS, Santos J

Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais (CESCAGE), Ponta Grossa, PR, Brasil

Objetivo: Caracterizar a anemia ferropriva laboratorialmente por meio do eritrograma e dosagem de ferritina. **Material e métodos:** Estudo de corte transversal que utilizou o banco de dados de dois laboratórios de análises clínicas da região dos Campos Gerais (PR), no período de julho a setembro de 2015. Variáveis obtidas: idade, gênero, número de eritrócitos, hematócrito, dosagem de hemoglobina, VCM e HCM dos clientes que tinham solicitação médica concomitante de hemograma e dosagem de ferritina sérica, totalizando 449 amostras. Para análise estatística foi utilizado o software Epi Info 7. **Resultado:** A amostra foi composta por 70,15% (315) de indivíduos do sexo feminino e 29,8% (134) do sexo masculino, na qual 19,8% (89), independente do gênero, tinham idade ≤ 10 anos. A idade média do sexo feminino foi de 37,2 anos $\pm 22,3$. Entre as mulheres, 27,9% (88) mostraram dosagem de hemoglobina abaixo do valor de referência, ou seja, anemia. A dosagem de ferritina entre as mulheres mostrou que 23,5% (74) tinham esse resultado diminuído. O total de mulheres com resultados de hemoglobina diminuída e ferritina baixa foi de 33% (29), caracterizando laboratorialmente a anemia ferropriva nessa população, das quais 75,9% (22) tinham microcitose e hipocromia. Ainda foi possível verificar que entre as mulheres anêmicas, 59,5% (44) mostraram valores de hemoglobina normais, porém com ferritina baixa, demonstrando a diminuição inicial dos estoques de ferro, mas sem anemia instalada propriamente ainda. Já entre os homens, 43,3% (58) estavam anêmicos. A dosagem de ferritina sérica nos homens mostrou que 15,5% (9) deles tinham anemia por deficiência de ferro, sendo que, destes, 77,8% (7) apresentaram microcitose e hipocromia. Na população com 10 anos ou menos, 48,3% (43) eram do sexo feminino, sendo que 11,6% (5) estavam anêmicas e 51,7% (46) eram do sexo masculino, com 19,6% (9) anêmicos entre eles. Entre as crianças do sexo feminino anêmicas, nenhuma apresentou ferritina diminuída; já entre os meninos anêmicos, 44,4% (4) mostraram deficiência de ferro. Quando analisados os resultados de dosagem de ferritina sérica aumentada com hemoglobina baixa entre o total de mulheres, 8,6% (5) apresentaram essa forma de resultado e, entre os homens 8,1% (6), levantando hipótese sobre uma possível hemoglobinopatia. **Discussão:** Grotto (2010) relata que a importância da determinação da ferritina sérica para diagnóstico laboratorial de anemia ferropriva vem do fato de representar uma medida precisa do ferro total do compartimento de estoque. Silva et al. (2016) citam que as anemias microcíticas necessitam correto diagnóstico para um tratamento adequado, e que a anemia ferropriva se distingue das demais por marcadores como a baixa concentração de ferritina sérica. **Conclusão:** O diagnóstico diferencial das anemias microcíticas é essencial para uma condução adequada de cada caso e, neste estudo, mostrou-se prevalente em todos os grupos populacionais. O tratamento com ferro pode trazer danos importantes quando utilizado sem o conhecimento dos estoques no organismo humano. Apenas a anemia ferropriva é tratada dessa forma. As demais necessitam de investigação e indicação correta de tratamentos para a completa resolubilidade ou melhoria do quadro clínico.

18. ANEMIA EM CRIANÇAS QUILOMBOLAS NO ESTADO DO PARÁ

Junior JSS, Silva ANDS, Pinto AM, Cardoso GL, Ribeiro RCM, Guerreiro JF

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

Objetivos: Vários são os aspectos a serem observados na construção da saúde de populações quilombolas, tendo em mente sua trajetória histórica, marcada por inúmeras lutas. Dentre tais aspectos, temos a incidência de anemia como um importante fator a ser levado em consideração. A doença é descrita pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como um estado em que a concentração de hemoglobina do sangue é anormalmente baixa em consequência da carência de um ou mais nutrientes essenciais. Sua principal consequência é o transporte deficitário de oxigênio,

que acaba diminuindo as atividades metabólicas de todas as células, induzindo disfunções orgânicas generalizadas. De acordo com dados da OMS, suas principais consequências são observadas em crianças em idade pré-escolar, sendo classificada como um problema de saúde pública com relação à sua prevalência — normal (abaixo de 5%), leve (5-19,9%), moderada (20-39,9%) e grave (maior ou igual a 40%) —, sendo necessária a realização de estudos que venham produzir conhecimento para direcionar a atuação pública em saúde. **Material e métodos:** A amostra foi constituída por 131 crianças até 5 anos, de comunidades quilombolas em Oriximiná, região do baixo-amazonas, estado do Pará. As análises hematológicas foram realizadas durante a execução do trabalho de campo por expedições de saúde para essas localidades, utilizando-se contador eletrônico de células para avaliação hematológica. **Resultado:** Considerando os valores de hemoglobina nas comunidades circunscritas ao município de Oriximiná, observamos um total de 29,9% da taxa global com anemia para as faixas etárias, sendo que esse percentual se elevou para crianças abaixo de 5 anos com a anemia chegando a um índice de 46,6% ($n = 61$), sendo que, desse percentual de crianças com anemia, cerca de 29% ($n = 18$) apresentaram quadro moderado. **Discussão:** Estudos têm mostrado que crianças com idade pré-escolar são a faixa etária mais afetada em relação à anemia, com uma prevalência na população mundial em torno dos 47,4%; no Brasil, o Ministério da Saúde (MS) mostra a prevalência de anemia na região Norte em torno de 10,4% para crianças até 5 anos de idade. Para nossa amostra, a prevalência de anemia em crianças afrodescendentes das comunidades de Oriximiná (46,6%) está de acordo com aqueles descritos por outros autores em regiões do Norte, Nordeste e Sudeste do Brasil, porém é diferente da referida pelo MS para a região Norte. Portanto, é necessário rever e direcionar uma atenção maior à população em estudo, haja vista que a situação pode ser considerada alarmante, pois, de acordo com o MS, verbas são direcionadas aos municípios que possuem comunidades quilombolas em sua área de atuação no intuito de criar equipes do Programa Saúde da Família para atender essas populações. **Conclusão:** Observamos a necessidade de ações de saúde no intuito de diminuir a ocorrência de anemia nessas populações, em virtude dos possíveis agravos decorrentes desse quadro, sendo que, em relação às crianças, tal condição pode afetar seu desenvolvimento e trazer alterações que trarão prejuízos por toda a vida. Sendo assim, é necessária uma avaliação da atuação do programa saúde da família nessas localidades, pois o mesmo não tem se mostrado eficaz nas comunidades quilombolas em análise, sendo necessário avaliar essas equipes para uma melhor atuação, possibilitando mudanças nesses indicadores ou ainda a criação para o desenvolvimento desse trabalho.

19. USO DE CARBOXIMALTOSE FÉRRICA EM PACIENTES COM CARÊNCIA DE FERRO EM SERVIÇO PÚBLICO TERCIÁRIO

Brandão AAGS^a, Oliveira FR^b, Fonseca GH^a, Suganuma LM^a, Nukui Y^a, Rocha VC^c, Gualandro SFM^c

^a Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Serviço de Clínica Médica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A carência de ferro, de alta prevalência na população mundial, é tratada na maioria dos casos com reposição de ferro via oral. Há, no entanto, situações em que é necessária a reposição parenteral. A medicação mais utilizada em nosso meio é o sacarato de hidróxido de ferro (SHF), administrado em infusões fracionadas, com múltiplas idas a serviços médicos. A carboximaltose férrica (CMF), de uso mais recente, permite infusão única de até 1000 mg de ferro, com reposição mais rápida e confortável ao paciente. **Objetivo:** Avaliar a resposta ao uso de CMF em pacientes adultos com anemia ferropriva atendidos em um único centro público terciário. **Métodos:** Estudo observacional para avaliar pacientes com diagnóstico de carência de ferro, com prescrição de CMF oriundo de doação, de forma prospectiva, no período de 12/2016 a 6/2017. Os dados, obtidos a partir de prontuário eletrônico e cadastrados na plataforma RedCap, incluíram as informações clínico-laboratoriais disponíveis na ocasião da prescrição, na primeira consulta após infusão e na última avaliação laboratorial. **Resultados:** Os 40 pacientes que receberam a medicação foram incluídos para análise, 85% deles do sexo feminino, com mediana de idade de 46,4 anos. A causa predominante da ferropenia foi sangramento geni-

tal (35%). Sete pacientes tinham telangiectasia hemorrágica hereditária. A mediana de hemoglobina (Hb) inicial foi 9,65 g/dL e a de ferritina, 16,3 ng/mL. A dose prescrita variou de 500 a 2000 mg e 77,5% dos pacientes puderam receber a dose total em infusão única, ocorrendo uma reação adversa (alergia cutânea). A primeira reavaliação de hemograma e perfil de ferro, que ocorreu em média após 40 dias, mostrou incremento mediano de Hb de 1,4 g/dL (-1 a +5,2) e de ferritina, de 81,3 ng/mL (15,7-1123). Um total de 77,5% dos pacientes retornou para última avaliação, com mediana de seguimento de 111 dias. Cinco pacientes necessitaram de transfusão no período. Comparando com os exames iniciais, na última avaliação houve mediana de incremento de Hb de 1,7 g/dL (-2,7 a +5,8) e de ferritina de 55,45 ng/mL (3,1-434,4). **Discussão e conclusão:** Nossos resultados mostram resposta boa e duradoura ao tratamento, embora o incremento de Hb e de ferritina tenham sido discretamente inferiores aos descritos, provavelmente devido à proporção de pacientes com sangramentos de difícil controle. O comparecimento ao serviço de saúde foi reduzido acentuadamente. O mesmo tratamento realizado com SHF demandaria no mínimo 5 períodos de infusão. Este é o primeiro estudo em nosso meio a avaliar o uso de CMF em pacientes com carência de ferro de qualquer natureza, sem critérios de exclusão, estimulando a discussão sobre a viabilidade do uso da CMF no sistema público de saúde. Embora o preço da CMF seja superior ao da medicação parenteral normalmente utilizada, já há estudo mostrando que, considerando os valores gastos em todas as etapas do tratamento, o custo global do tratamento com CMF pode ser menor. Nosso estudo tem limitações por ser observacional e incluir pacientes com doenças hemorrágicas graves e raras. Isso, no entanto, não comprometeu o resultado positivo encontrado. Novos estudos de intervenção com CMF associados a análises fármaco-econômicas locais podem trazer dados mais robustos para respaldar o uso dessa medicação no setor público para beneficiar os pacientes sem comprometer o uso racional dos recursos financeiros.

20. INCIDÊNCIA DE ANEMIA E PERFIL BIOQUÍMICO ASSOCIADO EM IDOSOS ATENDIDOS EM HOSPITAL PÚBLICO TERCIÁRIO

Lopes GPR, Goncalves LJB, Souza RMF, Sumita NM, Falasco BF, Durante B, Munhoz MAG

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Em 2015, o IBGE detectou no Brasil a presença de 14,3% de idosos ≥ 60 anos. Em 2003, analisamos 42.586 hemogramas de idosos e encontramos 48% de anemia (masc.: 25%; fem.: 23%). O objetivo do trabalho foi avaliar a incidência de anemia e o perfil bioquímico atual associado em idosos atendidos em hospital público terciário. **Material e métodos:** Através da TI hospitalar e programa Excel analisamos retrospectivamente resultados de exames: hemograma, RET, perfil de ferro (FE, FTI, TRANS), ácido fólico (AFCO) e vitamina B12 (VTB12) de 3 meses de 2016 coletados, concomitantemente, de 640 pacientes (60-104 anos, masc.: 263 e fem.: 377). A anemia (masc.: Hb < 13 e fem.: Hb < 12 g/dL) foi analisada em relação ao sexo, faixas etárias, VCM (Normo, Micro < 80, Macro > 100 fL), hipocromia (CHCM < 31%), RDW-CV (até 15,5%), VCM x RDW-CV, RET (20-100.10³/mm³), IRF (2,3-15,9%), AFCO (3,1-17,5 mg/dL), VTB12 (110-770 pg/mL), FE (masc.: 65-175, fem.: 50-170 µg/dL), FTI (masc.: 30-400, fem.: 13-150 ng/mL) e TRANS (200-360 mg/dL). Avaliamos também as clínicas com maior presença de anemia. Estatísticas usadas: proporção, média e ANOVA ($\alpha = 0,05$). **Resultados:** Dos idosos analisados, 76,8% dos homens e 76,4% das mulheres tinham anemia. Anemia normo/normo: masc.: 70,3% e fem.: 70,2%. Hipocromia masc.: 28,7% e fem.: 13,9%. RET diminuído masc.: 14,3% e fem.: 9,5%. IRF diminuída masc.: 5% e fem.: 0,4%. RDW-CV elevado masc.: 44,6%, fem.: 42,7%. VCM x RDW-CV M: anemia microcítica heterogeneia 91%, normo homogeneia 57% e macro heterogeneia 51%; fem.: micro heterogeneia 85%, normo homogeneia 56% e macro homogeneia 58%. A média das Hb entre idades e sexos não mostrou variação significativa ($p = 0,692$). AFCO e VTB12 normais masc.: 99,5% e 98,5%; fem.: 76,5% e 97,5%, respectivamente, masc.: FE baixo 51%, FTI baixa 7% e alta 46%, TRANS baixa 53% e alta 1%; fem.: FE baixo 40%, FTI baixa 5% e alta 54%, TRANS baixa 41% e alta 3%. **Discussão:** As três clínicas com maior presença de anemia foram Hematologia, Clínica Médica e Oncologia. A alta incidência de anemia em idosos em atendimento hospitalar público reforça a necessidade de grande atenção à saúde deste grupo etário especial.

21. ANEMIA FERROPRIVA GRAVE: RELATO DE CASO

Ficagna TR, Chaves MAF, Barros MF, Plewka J

Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

Objetivos: A deficiência de ferro é uma das carências nutricionais mais comuns em todo o mundo. A correta identificação da causa da anemia (alimentação incorreta, má-absorção ou sangramento) e diferenciação de outras condições clínicas, como câncer, é de extrema importância para o diagnóstico desta anemia. Pacientes que apresentam neoplasia relacionada ao trato gastrointestinal possuem maiores chances de desenvolver este quadro, sendo decorrente de uma associação de fatores, tais como perdas do estoque de ferro ou devido à redução na absorção e disponibilização de ferro. Sendo assim, o objetivo deste estudo é apresentar um caso clínico de uma paciente diagnosticada com câncer gástrico há alguns anos em que não houve acompanhamento dos níveis de ferro e evoluiu para um quadro grave de deficiência deste metal. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo e observacional de dados de prontuário eletrônico do Hospital Universitário do Oeste do Paraná (HUOP) de resultados de exames e evoluções diárias de profissionais de saúde que atenderam o paciente no período de internação. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 72 anos, admitido no HUOP com quadro grave de anemia. Relatou perda progressiva de apetite e peso, além de fadiga, não conseguindo deambular. Exames laboratoriais de admissão apresentaram GV: 2,16 milhões/mm³; Hb: 2,6 g/dL; Ht: 11%; GB: 3500 mm³; reticulócitos: 0,54%; série vermelha apresentando anisocitose +++ poiquilocitose (eliptócitos +, dacriócitos +, esquizócitos ++), além de microcitose e hipocromia +++; ferro sérico < 10 mcg/dL; e ferritina: 12,1 ng/mL. Recebeu concentrado de hemácias, foi prescrito sulfato ferroso e encaminhado a UOPECCAN. Paciente já possuía histórico nesta instituição no ano de 2015 com o mesmo quadro de anemia microcítica associada à leucopenia, provocada por sangramento crônico. Nesse momento, foi diagnosticado com câncer gástrico grau II. **Discussão:** O desenvolvimento de anemia em pacientes com câncer é multifatorial, e um dos principais sintomas relatados pelos pacientes é a fadiga. Esta possui impacto negativo na qualidade de vida, além de ser um dos sintomas mais prevalentes em indivíduos com câncer, juntamente com náuseas e vômito. Também devemos considerar o impacto que esta anemia provocará no prognóstico da doença. Estudos relatam que a oxigenação inadequada no sítio da neoplasia está associada a uma pior evolução clínica, pois ocorre a produção de fatores angiogênicos que podem levar à progressão do tumor. **Conclusão:** É importante a correta investigação diagnóstica dos pacientes que apresentem anemia, sendo recomendável realizar regularmente a dosagem de ferro em indivíduos com câncer que acomete o aparelho digestivo, visto que a única porta de entrada deste metal é pela alimentação.

22. ANEMIA E SEUS DETERMINANTES EM ADULTOS E IDOSOS RIBEIRINHOS DA AMAZÔNIA

Moraes BF^a, Pinto AM^a, Costa GA^a, Mota AC^a, Ferreira LA^b, Alves SS^a, Alcântara FF^a, Lima MVD^a, Moraes BP^a, Vieira JRDS^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Faculdade Integrada Brasil Amazônia (FIBRA), Belém, PA, Brasil

Objetivos: Estimar a prevalência de anemia e seus determinantes em adultos e idosos ribeirinhos da Amazônia. **Material e métodos:** Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Pará (UFPA). Estudo transversal, com 193 indivíduos de ambos os sexos, divididos em dois grupos: adultos (≥ 18 anos a 59 anos) e idosos (≥ 60 anos). O trabalho é parte integrante do projeto "Katua da Baía do Guajará", desenvolvido pela UFPA entre os anos de 2014 a 2016, na população ribeirinha do arquipélago do Combú, município de Belém do Pará. As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa em tubos com anticoagulante EDTA e as análises hematológicas realizadas no contador automatizado Sismex XS 800i, no Laboratório de Análises Clínicas da UFPA. O tamanho da amostra foi calculado no programa Biostat 5.3, considerando $p < 0,05$. **Resultados:** Seguindo o critério da taxa de hemoglobina, a prevalência geral de anemia foi de 33,1% ($n = 64$), apresentando em adultos do sexo feminino, 50% ($n = 32$); e adultos do sexo masculino, 29,6% ($n = 19$); seguidos de idosos do sexo feminino, 10,9% ($n = 7$); e idosos do sexo masculino, 9,3% ($n = 6$). As anemias normocítica/normocrômica foram as mais prevalentes, predominando em todas as faixas etárias, obtendo um valor global de 90,6% ($n = 58$), enquanto

as anemias microcítica/hipocrômica representaram apenas 9,4% (n = 6) dos casos, sendo mais prevalentes em idosos (60 anos) de ambos os sexos. Quanto à severidade da anemia (leve, moderada ou grave), a população estudada foi acometida principalmente pela anemia de grau leve, com 84,4% (n = 54), e moderada, 15,6% (n = 10). Dentre as faixas etárias predominou a anemia de grau leve, em adultos (82,6%) e idosos (61,5%), seguido da anemia moderada em adultos (17,4%) e idosos (38,5%). Nenhuma faixa etária apresentou registro de anemia grave. A análise estatística comparou os grupos com a prevalência de anemia. A associação ocorreu quando se agrupou mulheres adultas e mulheres idosas, obtendo então um valor de $p = 0,0195$, e pela análise de resíduos observou-se que o desvio de maior magnitude foi no grupo de mulheres adultas, obtendo uma relação positiva com a anemia, mostrando haver mais mulheres anêmicas do que se esperava. **Discussão:** Os altos índices de anemia detectadas neste estudo refletem uma realidade peculiar dos povos ribeirinhos da Amazônia, que em sua maioria vivem em casas de palafitas, às margens de rios, tendo a pesca e a prática de atividades extrativistas (colheita do açaí) como principais atividades de sobrevivência. O modo de vida ribeirinho influencia decisivamente em suas condições de saúde, pois a maior parte da carga das doenças existentes acontece por conta das condições de saneamento básico inadequado e de pobreza. Todavia, existem fortes indicadores sociais e de saúde que apontam uma alta ocorrência da anemia nas duas faixas etárias (adultos e idosos) desta população, relacionando-a diretamente a condições de saneamento básico inadequado e de pobreza, desnutrição e agravamento das doenças crônicas. **Conclusão:** A presença de anemia nos dois grupos populacionais apresenta uma correlação com os aspectos socioeconômicos e com a realidade local, subsidiando, desta forma, possíveis estratégias em prol da melhoria da saúde e da qualidade de vida destas faixas etárias populacionais.

23. PREVALÊNCIA DE ANEMIA E SEUS DETERMINANTES EM ADULTOS E IDOSOS DE UMA COMUNIDADE DA PERIFERIA DE BELÉM DO PARÁ

Costa GA^a, Pinto AM^a, Moraes BF^a, Rodrigues AM^b, Rocha DCV^b, Alcântara FF^a, Lima MVD^a, Moraes BP^a, Vieira JRDS^a, Mello VJ^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Universidade da Amazônia (UNAMA), Belém, PA, Brasil

Objetivos: Estimar a prevalência de anemia e seus determinantes em adultos e idosos da periferia de Belém do Pará. **Material e métodos:** Projeto aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Pará (UFPA). Estudo transversal, com 256 indivíduos de ambos os sexos, divididos em dois grupos: adultos (≥ 18 anos a 59 anos) e idosos (≥ 60 anos). O trabalho é parte integrante do projeto “Katuna da Baía do Guajará”, desenvolvido pela UFPA de junho de 2016 a junho de 2017, na comunidade Park Amazônia, periferia da região metropolitana de Belém. As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa em tubos com anticoagulante EDTA. As análises hematológicas foram realizadas no contador automatizado Sismex XS 800i, no Laboratório de Análises Clínicas da UFPA. O tamanho da amostra foi calculado no programa Biostat 5.3, considerando $p < 0,05$. **Resultados:** De acordo com o critério da taxa de hemoglobina, verificou-se uma alta prevalência de anemia, obtendo uma taxa global de 30,4% (n = 78), e os que mais estavam anêmicos dentre os grupos etários foram adultos do sexo feminino 56,4% (n = 44) e idosos do sexo feminino 18% (n = 14), seguidos de adultos do sexo masculino 14,1% (n = 11) e idosos do sexo masculino 11,5% (n = 9). As anemias normocítica/normocrômica foram as mais prevalentes, predominando em todas as faixas etárias, obtendo um valor global de 89,7% (n = 70). Por outro lado, as anemias microcítica/hipocrômica representam apenas 10,2% (n = 8) dos casos, sendo prevalente em idosos de ambos os sexos. Quanto à severidade da anemia (leve, moderada ou grave), a população estudada foi acometida principalmente pela anemia leve, com 76,9% (n = 60), moderada 17,9% (n = 14) e grave 5,2% (n = 4). Dentre as faixas etárias, predominou a anemia leve, com 85% em adultos e 70% em idosos, enquanto a anemia moderada apresentou uma frequência de 25% em adultos e 20% em idosos, seguida da anemia grave, com 10%, sendo esta diagnosticada apenas em idosos, sem diferença de sexo. A análise estatística comparou os grupos com a prevalência de anemia. A associação ocorreu quando se agruparam mulheres adultas e mulheres idosas, obtendo então um valor de $p = 0,0196$. Pela análise de resíduos, observou-se que o desvio de maior magnitude foi no grupo de mulheres adultas, obtendo uma relação positiva com a anemia, mostrando haver mais mulheres anêmicas do que se esperava. **Discussão:** Este

estudo permitiu constatar uma alta prevalência de anemia em mulheres adultas e em idosos de ambos os sexos na comunidade do Park Amazônia, na periferia de Belém do Pará. Diversas são as causas de anemia; entretanto, esta população apresenta certos indicadores sociais e de saúde, como condições de saneamento básico inadequado e de pobreza. Deficiência nutricional e aumento das doenças crônicas ajudam a contribuir para os agravos da anemia. E mesmo sendo na maioria de grau leve, a repercussão sobre morbidade, mortalidade e custos para o sistema de saúde é relevante, uma vez que vários estudos apontam a anemia como um fator de risco independente para uma variedade de condições clínicas e adversas em todos os grupos populacionais. **Conclusão:** Em termos de saúde pública, o alto índice de anemia diagnosticado nesta população torna-se norteador de políticas públicas de prevenção e controle.

24. AVALIAÇÃO DA NECESSIDADE DE INVESTIGAÇÃO DA TALASSEMIA-ALFA 2 EM PACIENTES COM ANEMIAS MICROCÍTICA/HIPOCRÔMICA ATENDIDOS EM POSTOS DE SAÚDE BÁSICA NA CIDADE DE PRESIDENTE FIGUEIREDO (AM)

G AGS^a, Araújo MSB^b, Anselmo FC^a, Marinho CF^b, Viga FM^b, Gonçalves MS^c, Neto JPM^d

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

^b Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas (SUSAM), Manaus, AM, Brasil

^c Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil

^d Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: As talassemias alfas são distúrbios ocasionados pelas deleções das cadeias alfas da globina, o que muitas vezes são confundidas com a anemia ferropriva por ocasionar a mesma clínica e dado hematimétrico microcítico/hipocrômico. O objetivo do estudo foi evidenciar a presença da talassemia-alfa 2 em portadores de anemia microcítica e hipocrômica de unidade básica de saúde da cidade de Presidente Figueiredo (AM). **Metodologia:** Foram incluídos pacientes após os mesmos concordarem e assinarem o TCLE e coletados dados do prontuário médico constando os dados demográficos e pessoais e todas as alterações clínicas importantes. **Resultados:** De um total de 612 amostras coletadas, 84 (13,72%) apresentaram microcitose e hipocromia e foram investigados molecularmente para a talassemia-alfa 2, com 66 (69,47%) apresentando genes alfas normais, 17 (17,89%) heterozigotos e 12 (12,63%) homozigotos, totalizando quase 35% de portadores da talassemia-alfa. Apesar de a maioria dos portadores apresentar microcitose hipocromia, esta análise não foi estatisticamente significativa quando comparados aos que possuíam genes normais, demonstrando haver outro fator envolvido além da talassemia-alfa e ferro sérico baixo nesta população. Mesmo que não casual nos laboratórios, acreditamos da imensa importância do diagnóstico molecular para a talassemia-alfa no correto tratamento e acompanhamento dos portadores, principalmente quanto ao uso do sulfato ferroso nestes indivíduos. Além disso, a inclusão das análises moleculares trará uma abordagem terapêutica diferente, mais precisa e correta na remoção de possíveis complicações clínicas naquelas anemias mais graves. A partir dos resultados obtidos, acreditamos que a elevada frequência da talassemia-alfa na cidade de Presidente Figueiredo seja provavelmente devido à composição étnica bem miscigenada e a fatores nutricionais (sua dieta única), que devem ser levados em consideração no momento das análises laboratoriais e da interpretação dos resultados.

25. INVESTIGAÇÃO DE ANEMIAS CARENIAIS EM PACIENTES ATENDIDOS EM POSTOS DE SAÚDE BÁSICA NA CIDADE DE PRESIDENTE FIGUEIREDO (AM)

Araújo MSB^a, Soumanou AG^a, Anselmo FC^a, Ferreira NS^a, Marinho CF^b, Viga FM^b, Gonçalves MS^c, Neto JPM^d

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

^b Secretaria de Estado de Saúde do Amazonas (SUSAM), Manaus, AM, Brasil

^c Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil

^d Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: Segundo estimativas da OMS, as anemias carenciais afetam cerca de 30% da população mundial, e pelo menos metade desta prevalência global pode ser atribuída à deficiência de ferro. **Objetivo:** Diagnosticar anemias carenciais por deficiência de ferro, vitamina B12 e folatos em pacientes atendidos nos postos de saúde da cidade de Presidente Figueiredo (AM). **Metodologia:** Foi realizada coleta de pacientes atendidos ou que procuraram o serviço básico de saúde em Presidente Figueiredo, mediante assinatura do TCLE, entre outubro de 2016 e fevereiro de 2017. Além das análises dos níveis séricos de ferro, ferritina, folato e vitamina B12, foram coletados dados da ficha clínica de consulta dos pacientes, constando os dados demográficos e todas as alterações clínicas. **Resultados:** Foram coletadas 236 (38,6%) amostras do sexo masculino e 376 (61,4%) do feminino. Os que buscaram o posto de saúde para realização de exames de rotina totalizaram 532 (86,9%), enquanto 32 (5,2%) pacientes advieram de unidades de tratamento intensivo (UTI). Cinquenta e três (8,7%) pacientes apresentaram dados hematimétricos com microcitose, enquanto 148 (24,2), hipocrômicas. As dosagens de vitamina B12, ácido fólico e ferro sérico foram avaliados em 149, 138 e 84 pacientes, apresentando valores abaixo dos valores de referência 06 (4%), 09 (6,8%) e 03 (3,6%), respectivamente. Quanto à ferritina, todos os pacientes apresentaram valores dentro dos limites de referência. **Discussão:** Este foi o primeiro estudo para verificação de anemias carenciais em Presidente Figueiredo demonstrando frequência abaixo da população brasileira em até 45%. A anemia encontrada nos pacientes não apresentou associação com a baixa escolaridade e idade, todavia, apresentaram dados significativos para ferro/microcítica ($p < 0,001$) e macrocítica vs folato e VIT12 ($p < 0,001$). **Conclusão:** A investigação sobre anemias carenciais em Presidente Figueiredo demonstra necessidade de maior divulgação e aconselhamento para diagnóstico e tratamento adequados. Além disso, deve-se estabelecer ao mesmo tempo as dosagens de fatores nutricionais ao parasitológico de fezes devido ao sinergismo para uma anemia mais grave.

26. ESTUDO DAS ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS, COM ÊNFASE NAS ANEMIAS, EM PARTURIENTES ATENDIDAS EM UMA UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE DE JOINVILLE – SANTA CATARINA

Campos AJ, Carvalho B, Nunes D, Ramos SA

Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville, SC, Brasil

Objetivo: Segundo a Organização Mundial da Saúde, a anemia é uma das doenças mais comuns no mundo, atingindo inclusive cerca de 58% das mulheres grávidas. Nesta perspectiva, o objetivo do estudo foi avaliar possível estado anêmico em gestantes e correlacioná-lo com carência de nutrientes ou alterações fisiológicas. **Métodos:** No período de maio a novembro de 2013, foram abordadas 63 gestantes com idade igual ou superior a 18 anos, na Unidade Básica de Saúde do bairro Floresta, em Joinville (SC). Dentre essas, 43 (68,3%) concordaram em responder o questionário socioeconômico e participar do estudo. Foram realizados hemograma automatizado em equipamento Micros 60 e análise bioquímica para a determinação ferro sérico ($\mu\text{g/dL}$) pelo kit comercial InVivo®, e determinação quantitativa da ferritina (ng/mL) por Elisa imunoensaio. **Resultados:** A maioria das gestantes eram brancas (25, 58,1%), casadas (27, 62,8%), financeiramente remuneradas (28, 65,1%), com Ensino Médio completo (19, 44,2%), com entre 2-5 pessoas na família (40, 93%) e idade entre 18 e 25 anos (21, 48,8%). Em relação ao número de gestações, 24 (55,8%) relataram já ter entre um a três filhos, e 18 (41,9%) eram primigestas. No momento do estudo, apenas 24 (55,8%) das gestantes estavam fazendo uso de suplementação com ácido fólico e/ou sulfato ferroso. Os resultados da determinação de hemoglobina (Hb) em g/dL foram avaliados nos diferentes trimestres gestacionais. A concentração média de Hb no 1º trimestre (1ºT) $11,3 \pm 0,7 \text{ g/dL}$, 2º trimestre (2ºT) $11,3 \pm 0,7 \text{ g/dL}$ e 3º trimestre (3ºT) $11,3 \pm 0,9 \text{ g/dL}$ apresentou valores sem diferença estatística ($p = 0,9838$). Foi observado que os valores de ferro no 3ºT $14,5 \pm 9,8 \mu\text{g/dL}$, apresentam valores inferiores ao do 2ºT $25,8 \pm 34,6 \mu\text{g/dL}$ e no 1ºT $36,8 \pm 28,1 \mu\text{g/dL}$. Em relação à ferritina, no 1ºT a média foi de $53,2 \pm 28,34 \text{ ng/mL}$; no 2ºT, $92,6 \pm 61,97 \text{ ng/mL}$; e no 3ºT, de $80,1 \pm 51,9 \text{ ng/mL}$. Também foi avaliada a concentração de ferritina em gestantes com valores acima ou abaixo da referência sugerida pela OMS, de 11 g/dL . Desta forma, foram identificadas 12,5% de gestantes com Hb $< 11 \text{ g/dL}$ e ferritina $< 10 \text{ ng/mL}$; 17,5% de gestantes com Hb $> 11 \text{ g/dL}$ e ferritina $< 10 \text{ ng/mL}$; 25% de gestantes com Hb $< 11 \text{ g/dL}$ e ferritina $> 10 \text{ ng/mL}$; e 45% de gestantes com Hb $> 11 \text{ g/dL}$ e ferritina $> 10 \text{ ng/mL}$. No entanto, não houve associação significativa entre as variáveis ($p = 0,7357$). **Discussão:** Os níveis de ferritina baixo em mulheres com Hb

também baixa indicam um possível esgotamento dos estoques de ferro, evidenciando a alta demanda do nutriente. Contudo, ao comparar os valores de ferritina com Hb, entende-se que a instalação da anemia pode estar relacionada a outras causas. Em análise de associação entre o uso de suplementos com a instalação da anemia, não foi evidenciada a influência sobre o estabelecimento do processo anêmico. **Conclusão:** A resposta com suplementação de nutrientes frente à instalação da anemia é controversa e nem sempre reflete o real status da mãe. Assim, para a conclusão de diagnóstico da anemia, deve-se utilizar mais de um método laboratorial a fim de identificar os fatores que causam o desenvolvimento da mesma.

27. INVESTIGAÇÃO DE ANEMIA E DEFICIÊNCIA DE FERRO EM ADOLESCENTES ESTUDANTES DO ENSINO MÉDIO E FUNDAMENTAL DE ESCOLAS ESTADUAIS DE JOINVILLE (SC)

Campos AJ, Ramos SA, Fonseca N, Santos RC

Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville, SC, Brasil

Objetivo: A anemia é caracterizada pela diminuição da concentração de hemoglobina (Hb) em consequência da carência de nutrientes essenciais. A anemia por deficiência de ferro é a mais prevalente, afetando cerca de 30% do mundo, principalmente crianças e adolescentes. É caracterizada pela diminuição ou ausência das reservas de ferro, baixa concentração férrica, fraca saturação de transferrina e redução do hematócrito (Ht), levando ao desequilíbrio entre a quantidade de ferro biodisponível e a necessidade do organismo. O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência da anemia entre os adolescentes estudantes da Escola de Ensino Médio Nagib Zattar, da cidade de Joinville (SC). **Metodologia:** No período de maio a novembro de 2013, foram avaliados 45 estudantes do Ensino Médio e Fundamental, com idade variando entre 12 a 18 anos. Foi aplicado um questionário socioeconômico sobre as variáveis gênero, renda familiar, número de pessoas na família, ocupação, etnia, uso de medicações e histórico de anemia na família. Foi realizada a determinação de ferro sérico através do método de Godwin modificado e determinação quantitativa da concentração de ferritina sérica por ensaio imunoenzimático (Elisa). O hemograma foi obtido em aparelho automatizado Micros 60. **Resultados:** Este estudo foi realizado com 45 adolescentes, sendo 68,9% ($n = 31$) indivíduos do gênero feminino e 31,1% ($n = 14$) do gênero masculino. De acordo com os parâmetros da série vermelha, índices hematimétricos e Hb, dentre os 45 adolescentes estudados houve prevalência de anemia ($10,2$ a $11,9 \text{ g/dL}$) em 17,7% ($n = 8$), sendo todos os indivíduos do gênero feminino, e apenas uma estudante apresentou microcitose ($\text{VCM} = 73 \text{ fL}$). A presença de anemia não foi associada aos fatores socioeconômicos avaliados. Em relação à concentração de Hb, obteve-se diferença significativa ($p < 0,001$) entre as médias de Hb de acordo com o gênero. A correlação entre as variáveis ferritina e Hb mostrou um coeficiente de Pearson de $r = 0,5204$, indicando correlação fraca entre a determinação de ferritina e Hb ($p = 0,0002$). Foram observados valores ligeiramente reduzidos na concentração de ferritina sérica e apenas uma estudante anêmica apresentou valor de ferritina no limite inferior. **Discussão:** A diferença da concentração média entre os gêneros revela a prevalência da anemia entre as meninas, as quais sofrem alterações importantes na eritropoiese por ação de hormônios estrógenos, refletindo diretamente nos níveis de Hb e Ht. A renda familiar, o número de pessoas na família e a idade não tiveram relação específica com o processo anêmico. A correlação fraca entre ferritina e Hb sugere que a instalação da anemia pode estar relacionada a outras causas. **Conclusão:** Não foi possível definir a causa exata da anemia encontrada no presente estudo, uma vez que 87,5% das pacientes anêmicas apresentaram uma classificação morfológica normocítica e valores de ferritina aceitáveis. A prevalência de anemia entre as adolescentes pode ser justificada pela alimentação inadequada e mudanças hormonais, como irregularidades no fluxo sanguíneo menstrual, o que as torna mais vulneráveis à deficiência de ferro.

28. HIGH CONCENTRATIONS OF SERUM FOLATE WERE ASSOCIATED WITH INCREASE OF SERUM INTERLEUKIN-8 AND INTERLEUKIN-6 IN HEALTHY INDIVIDUALS

Bertinato JF^a, Lucena MR^b, Paniz C^a, Palchetti CZ^a, Gomes GW^a, Amorim PMS^a, Guerra-Shinohara EM^a

^a Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

Objective: The aim of the study was to evaluate the effects of high concentrations of serum folate in serum cytokines interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-10 (IL-10), interferon- γ (IFN- γ), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in healthy Brazilian adults. **Materials and methods:** In this cross-sectional study, 144 healthy individuals of both sexes, non-users of supplement, were included. Blood was collected and serum folate was determined by microbiologic assays with *Lactobacillus casei* (chloramphenicol-resistant strain NCIB 10463). Serum IL-6, IL-8, IL-10, IFN- γ , and TNF- α were determined by a multiplex immunoassay, the T Cell Magnetic Bead Milliplex Map high-sensitivity panel (EMD Millipore Corporation) on the Bio-Plex 200 analyzer system (Bio-Rad Laboratories, Inc.). The participants were divided according to serum folate values into individuals with a serum folate value above the reference value (45 nmol/L) (HSF), and with a serum folate value of less than 45 nmol/L (LSF). **Results:** Sixteen participants (11.1%) had serum folate concentrations above the reference value (45 nmol/L). The HSF group presented higher concentrations of serum IL-6 (median: 1.32 and interquartile range [IQR]: 0.95-1.97) when compared to LSF individuals (median: 0.85 and IQR: 0.46-1.20), ($p = 0.003$). HSF individuals also had higher serum IL-8 values (median: 10.51 and IQR: 5.94-21.04) when compared to LSF subjects (median: 6.78 and IQR: 4.45-10.52) ($p = 0.022$). **Discussion:** Interleukin-6 is a proinflammatory cytokine and the main stimulator in the production of most acute-phase proteins. In turn, IL-8 is known as a "chemotactic cytokine", acting as a mediator of recruitment of cells to the site of infection. The increase of IL-8 in subjects with serum folate concentrations above the reference value (45 nmol/L) suggests that high concentrations of serum folate may influence the status of this cytokine. In a previous clinical trial study carried out by our group on healthy subjects supplemented with 5 mg/day of folic acid for 90 days, we observed that these individuals had increased IL-8 mRNA expression after 45 and 90 days of supplementation when compared to baseline (before supplementation). However, we did not find an increase in the serum concentration of this cytokine, probably due to the short time of supplementation and, consequently, the short period during which the serum folate remained high in these individuals. **Conclusion:** Healthy Brazilian individuals, non-users of supplement, with serum folate concentrations above the reference value had higher concentrations of serum IL-6 and IL-8. This increase may indicate a possible connection between higher concentrations of serum folate and innate immunity.

29. DEFICIÊNCIA DE COBALAMINA COMO FATOR CONTRIBUINTE PARA SÍNDROME CORONARIANA AGUDA (SCA): RELATO DE CASO

Lopes VEGQ, Cavalcanti LHS, Filho WAF, Moraes MMM, Câmara ILV, Araújo AVA, Oliveira IP, Chaves DG, Oliveira HMFR, Botelho LFB

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Relatar o caso clínico de um paciente com síndrome coronariana aguda (SCA), anemia macrocítica grave e níveis elevados de homocisteína, mostrando a deficiência de cobalamina como fator contribuinte para o evento cardiovascular. **Material e métodos:** Estudo de caso do tipo observacional descritivo, realizado a partir da análise do seguimento clínico do paciente e exames laboratoriais e de imagem documentados em seu prontuário. **Relato de caso e resultados:** A.M., sexo masculino, 64 anos, apresentando sudorese e fortes dores em região precordial, irradiando para epigástrico, sugestivos de SCA. Ao exame físico, encontrava-se hipocorado (3+/4+), PA = 140 x 90 mmHg, FC = 120 bpm, ACV = sopro sistólico pancardiaco (2+/6+), AR = pulmões limpos, IMC = 25. Realizou ECG e dosagem de enzimas miocárdicas que levaram ao diagnóstico de síndrome SCA sem supra de ST. Realizou cineangiogramas, que mostrou obstrução triarterial. Ao hemograma revelou Hb: 4,7 g/dL; VCM: 139 fl; RDW: 17,3%; Lt totais: 1.800/mm³ e plaquetas: 125.000/mm³, sendo necessário transfusão de concentrados de hemácias ao longo da evolução. Apresentou níveis elevados de homocisteína, 114,37 micromol/L, ácido metilmalônico pouco aumentado, 0,5 micromol/L, hipergastrinemia 1570 pg/mL, baixos níveis de vitamina B12, 70 pg/mL, e ácido fólico normal, 20,9 ng/mL. Endoscopia digestiva alta revelou pangastrite atrofica. Após receber o suporte clínico e as hemotransfusões no hospital, mesmo sem realizar nenhum procedimento intervencionista, o paciente evoluiu assintomático, recebendo alta em bom estado geral. Então, foi tratado com reposição de vitamina B12 intramuscular, com posterior normalização dos níveis de homocisteína plasmática. Seguimento com uso de mononitrato de isossorbida, metoprolol, AAS e trimetazidina, permanecen-

do assintomático desde então. **Discussão:** A deficiência de cobalamina leva a um quadro de anemia macrocítica, que no caso em questão manifestou-se de forma intensa. Vários fatores podem levar à deficiência dessa vitamina, sendo o principal deles a síndrome de má-absorção de cobalamina alimentar, sobretudo em idosos. O IAM sem supra de ST caracteriza-se por uma obstrução grave da coronária, porém não total, que tem como uma das causas anemia intensa. Ao avaliar o paciente em questão, nota-se que ele apresentou infarto sem supra de ST, em vigência da anemia intensa, logo, sem nenhuma terapia intervencionista, e permaneceu assintomático após a reposição sanguínea. Isso sugere que o quadro hematológico pode ter atuado como fator contribuinte para a SCA. Está bem determinado que a suplementação vitamínica é eficaz em reduzir os níveis plasmáticos de homocisteína, mas ainda não foi estabelecido se essa intervenção, sozinha, é capaz de reduzir o risco cardiovascular. Indivíduos já portadores de coronariopatia obstrutiva aparentemente não se beneficiam da redução dos níveis séricos elevados de homocisteína. Porém, existem razões fisiológicas para comprovar que a presença de anemia crônica intensa pode resultar em consequências cardiovasculares adversas a longo prazo ao contribuir para hipertrofia ventricular esquerda e remodelamento arterial. **Conclusão:** Destaca-se a importância do controle de quadros anêmicos em pacientes com deficiência de cobalamina e isquemia miocárdica, já que as alterações hemodinâmicas e de oxigenação tecidual podem ser deletérias tanto de forma aguda como crônica nestes pacientes.

30. SAÚDE INDÍGENA: PREVALÊNCIA DE ANEMIA NA COMUNIDADE INDÍGENA DA ETNIA ASSURINI DO TROCARÁ, AMAZÔNIA (PA)

Putirasacuen ER, Silva RRL, Paula LGF, Silva LL, Marques JVR, Alves ACBFH, Costa MJM, Guerreiro JF

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

Introdução: O estudo mais abrangente já realizado no país sobre povos indígenas foi o Primeiro Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos Povos Indígenas, que apresentou uma radiografia das condições de vida desses povos. A anemia pode ser considerada uma das principais endemias entre os povos indígenas no Brasil, estando presente em todas as macrorregiões. Embora o problema não atinja exclusivamente as crianças, é particularmente importante nesta faixa etária. Entre os adultos, a anemia parece atingir especialmente as mulheres em idade reprodutiva. **Objetivo:** Investigar determinantes que possam vir a provocar deficiência de ferro e anemia ferropriva e que possam esclarecer aspectos ambientais relacionados à gênese da anemia nos povos indígenas da etnia assurini do Trocará. **Métodos:** Os assurini do Trocará (ou assurini do Tocantins) residem na Reserva Indígena do Trocará, que se encontra na margem esquerda do rio Tocantins, no município de Tucuruí (PA). O presente estudo é do tipo transversal realizado em 329 indivíduos que possuíam dados hematológicos completos. A avaliação hematológica consistiu na contagem de hemácias; dosagem de hemoglobina; determinação do hematócrito; e índices hematimétricos (VCM, HCM e CHCM). Os parâmetros hematológicos foram obtidos no contador eletrônico de células BC-2300 (Mindray®). Os dados foram processados em planilhas do Microsoft Excel, sendo gerando bancos de dados posteriormente analisados por métodos de estatística descritiva e estatística inferencial utilizando-se o software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). **Resultados:** Foram identificados altos índices de anemia em todas as faixas etárias e em ambos sexos, com frequências superiores às recomendadas pela OMS (5%). Na população de 0 a 5 anos, a frequência foi de 45,4% de indivíduos com baixa hemoglobina, hematócrito (31,6%), eritrócitos (55,8%) e também baixos valores de HCM (37,6%), CHCM (16,6%) e VCM (16,6%). Na faixa etária 6 a 11 anos, foi identificado um índice de anemia de 56,3%, apresentando uma frequência de indivíduos com baixo valor de eritrócitos, de 48,2%, e de hematócrito, 35,6%, caracterizando a maior taxa de anemia identificada em todas as faixas etárias. Nos grupos superiores a 12 anos, foram identificadas frequências de anemia de 23,7% e 10,4% nos sexos feminino e masculino, respectivamente. Os valores de hematócrito identificados também se apresentaram abaixo da média, 25,4% dos homens e 13,3% das mulheres. Os valores de eritrócitos foram relevantes, apresentando 69,4% dos homens e 45,7% com glóbulos vermelhos abaixo da média. **Discussão:** Apesar de dados limitados na representatividade étnica, esse estudo chama a atenção para uma clara tendência de acelerada transição epidemiológica e nutricional entre os povos indígenas. Por outro lado, diferentemente da tendência observada na população brasileira

geral, entre os indígenas observa-se a permanência das doenças infecciosas e parasitárias como principal causa de mortalidade, apesar da rápida emergência das doenças crônicas não transmissíveis. **Conclusão:** Segundo o estudo realizado, houve a identificação que parte da população da etnia assurini do Trocará possuía a maior exposição às mazelas e carência alimentar, assim caracterizando uma situação crônica. Entretanto, esses dados serão utilizados para realização de uma intervenção social nessa comunidade, com objetivo de melhorar a qualidade de vida dessas pessoas.

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS HEMOLÍTICAS

31. DESCENTRALIZAÇÃO E TRIAGEM NEONATAL: REFLEXÕES INICIAIS

Mendes PS^a, Mendes RS^b, Paula NCS^b, Ribeiro RAM^c

^a Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Objetivos: Desvelar a razão para a não realização do exame de triagem neonatal (teste do pezinho) em pessoas nascidas após março de 1998, com diagnóstico tardio para hemoglobinopatias. **Material e métodos:** O trabalho é fruto de pesquisa qualitativa aprovada pelo Comitê de Ética da Fundação Hemominas, em 2016. O recorte temporal revela o período inicial da investigação de hemoglobinopatias pela triagem neonatal em Minas Gerais. O universo de 29 crianças/adolescentes que, a princípio, não haviam realizado o exame foi obtido pela quantificação dos pacientes com hemoglobinopatias atendidos no Hemocentro Regional de Juiz de Fora, desde sua criação até junho de 2015. Foram realizadas entrevistas semiestruturadas com os responsáveis, as quais foram gravadas e transcritas. Até o momento, foram 15 entrevistas. **Resultados:** Quanto à realização do teste do pezinho, 10 responsáveis (ou 66,6%) informaram que seus filhos fizeram; já 4 (ou 26,6%) disseram que a criança não fez; um responsável não soube precisar. **Discussão:** A partir dos dados parciais, nossa hipótese da não realização do teste do pezinho foi refutada pelo universo da pesquisa. Os motivos para tal foram: a transferência do tratamento de centros de outros estados e a perda do dado referente à realização do teste; as diferentes fases de inserção dos estados no Programa de Triagem Neonatal no nascimento da criança (p. ex., no Rio de Janeiro tal inserção ocorreu em 2000 – Lobo et al., 2003). Dentre os que não realizaram, as motivações foram: hospitalização do recém-nascido após o nascimento; recuperação da mãe pós-parto; “descuido” e “preguiça”; não ter auxílio; e ter perdido o período para a realização. Dentre estes, 100% moravam no estado de Minas Gerais, sendo que 2 residiam na zona rural. Apesar de não terem citado diretamente como um fator dificultador para a realização do teste, consideramos a distância entre a residência e o posto de coleta como obstáculo para a adesão. Para sustentar nossa argumentação, recorremos ao estudo realizado por Silva et al., 2006, o qual evidencia que, em um município onde os postos de coleta são descentralizados, a cobertura do Programa de Triagem Neonatal atingiu 100% dos recém-nascidos. **Conclusão:** Objetivando atingir a cobertura da totalidade dos recém-nascidos, conforme prevê a portaria do Ministério da Saúde (GM/MS nº 822, de 6 de junho de 2001) que criou o Programa Nacional de Triagem Neonatal, sugerimos a importância da efetivação da descentralização dos serviços de coleta do material utilizado para o exame como forma de aproximação do serviço à população, no intuito de auxiliar na ampliação do acesso e objetivando a cobertura total das crianças. No estudo supracitado, os autores acreditam que a coleta do material nos postos de saúde, associada à primeira vacinação, pode ser a solução para a ampliação da cobertura.

Referências:

1. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 822, de 06 de junho de 2001.
2. Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem Neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. Revista Panam Salud Publica. 2003;13:154-9.

3. Silva WS, Lastra A, Oliveira SF, Klautau-Guimaraes N, Grisolia CC. Avaliação da cobertura do programa de triagem neonatal de hemoglobinopatias em populações do recôncavo baiano, Brasil. Revista de Saúde Pública. 2006;22:2561-6.

32. DOENÇA FALCIFORME: ATÉ HOJE MUITA GENTE NÃO CONHECE

Mendes PS^a, Mendes RS^b, Paula NCS^b, Ribeiro RAM^c

^a Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A Fundação Hemominas é referência para o diagnóstico e tratamento de pacientes com hemoglobinopatias (doença genética do sangue com alteração na hemoglobina) no estado de Minas Gerais. Este estado implantou, em março de 1998, um programa de diagnóstico neonatal para hemoglobinopatias (teste do pezinho), realizado pelo Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (Nupad), e mostra que a incidência da doença falciforme em Minas Gerais é de 1:1.400 recém-nascidos, e do traço falciforme 1:30 nascidos, segundo dados da Fundação Hemominas. No decorrer do ano de 2015, quantificamos o número de pacientes com hemoglobinopatias atendidos no Hemocentro Regional de Juiz de Fora, desde sua criação até junho de 2015. Este levantamento totalizou 602 pacientes com tal diagnóstico. Destes, identificamos que 29 pacientes, na faixa etária de 1 a 17 anos, não participam do Programa de Triagem Neonatal através do Nupad, sendo 31% moradores da cidade de Juiz de Fora. Este dado nos levou a pensar que estes 29 pacientes não teriam feito o teste do pezinho, fator motivador do estudo. Entrevistamos 15 pacientes/familiares com hemoglobinopatias até dezembro de 2016. **Objetivos:** Identificar o conhecimento dos responsáveis pelas crianças com hemoglobinopatias a respeito da patologia e tratamento. **Metodologia:** Desenvolvemos uma pesquisa qualitativa utilizando entrevistas a partir de um questionário semiestruturado. As entrevistas foram gravadas e, posteriormente, o conteúdo gravado. A pesquisa foi desenvolvida no Hemocentro Regional de Juiz de Fora/Fundação Hemominas. O projeto está cadastrado na Plataforma Brasil, Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (SISNEP) e, em seguida, foi submetido à aprovação do Comitê de Ética da Hemominas. **Resultados:** Dos 15 familiares entrevistados, obtivemos os seguintes diagnósticos: SS: 10 (66,6%); SC: 4 (26,6%) e CC: 1 (6,6%). No item 6, relacionado ao tratamento, perguntamos: *Sabia na época alguma coisa sobre a doença que trata?* Do total, 93% relataram não saber sobre a doença falciforme antes do diagnóstico. Somente um familiar relata saber sobre a patologia porque já tinha um filho com doença falciforme. **Conclusão:** Aponta-se que o desconhecimento sobre a doença falciforme é histórico e persiste, sendo bastante frequente na nossa sociedade, inclusive na área de saúde, o que é reforçado após uma análise comparativa pelos vários artigos publicados sobre o tema. E pelas falas dos participantes da pesquisa: “Não sabia nada. Não conhecia. Até hoje muita gente não conhece. Fora que temo preconceito que é alguma coisa contagiosa, que vai pegar.” (nº 7); “Nunca, para mim só tinha falado de anemia, não sabia que tinha tanta assim” (se referindo às anemias) (nº 10). O que reflete a necessidade de um maior investimento continuado em capacitação profissional, a fim de aumentar a visibilidade da doença.

Referências:

- Lobo CLC, Bueno LM, Moura P, Ogeda LL, Castilho S, Carvalho SMF. Triagem neonatal para hemoglobinopatias no Rio de Janeiro, Brasil. Rev Panam Salud Publica. 2003;13:154-9.
- Lobo C. Doença falciforme – um grave problema de saúde pública municipal. Rev Bras Hematol Hemoter. 2010;32:280-1.

33. EXPRESSÃO DIFERENCIAL DE KLOTHO EM INDIVÍDUOS COM E SEM ANEMIA FALCIFORME

Batista JVG^a, Martins DAP^a, Domingos IF^a, Falcão DA^a, Oliveira JMF^a, Xavier AL^a, Anjos ACD^b, Araújo AS^b, Araújo ARL^a, Bezerra MAC^a

^a Programa de Pós-graduação em Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) é a doença monogênica mais comum do mundo e é um problema de saúde pública no Brasil, visto que cerca de 6% da população brasileira portam o gene β^S . Apesar de ser causada unicamente pela mutação no gene que codifica a cadeia globínica β , a AF é marcada por intensa heterogeneidade fenotípica. Diante disso, muitos estudos são realizados com genes envolvidos em vias metabólicas importantes na fisiopatologia da AF (como biologia do óxido nítrico e expressão de moléculas de adesão), a fim de elucidar como a doença é modulada. Um gene que se mostra como importante candidato é o *Klotho*, que codifica proteínas envolvidas na produção do óxido nítrico endotelial, na supressão da expressão de moléculas de adesão e na redução de danos oxidativos. **Objetivos:** Dessa forma, o estudo objetivou avaliar a expressão do gene *KL* a partir de RNA extraído dos leucócitos totais de indivíduos com diferentes complicações decorrentes da AF, tal como indivíduos com AF com clínica mais branda. Além disso, objetivou também comparar a expressão de *KL* entre indivíduos com e sem AF. **Metodologia:** Setenta e quatro indivíduos com AF, com mediana de 27 anos, acompanhados na Fundação Hemope foram incluídos no estudo. Destes, 41 eram do sexo masculino e 33, feminino. Em relação às complicações, 15 haviam apresentado doença cerebrovascular; 14, síndrome torácica aguda; 19, úlceras maleolares; 10, osteonecrose; 12, priapismo; e 15 eram pacientes acima de 18 anos que nunca tinham apresentado, até a censura do estudo, nenhuma complicação clínica decorrente da AF. Além disso, foram incluídos nas análises indivíduos com perfil de hemoglobina HbAA: 35 indivíduos, com mediana de idade 24 anos, sendo 23 mulheres e 12 homens. As análises de expressão foram feitas pela metodologia de PCR em tempo real utilizando como gene endógeno o GAPDH. **Resultados:** Os resultados observados no estudo não mostraram associação dos perfis de expressão com as complicações clínicas dos pacientes. Por outro lado, foi encontrada diferença significativa entre indivíduos com e sem AF: indivíduos com perfil de hemoglobina normal mostraram níveis de expressão aumentada quando comparados aos indivíduos HbSS ($p = 0,0001$). **Discussão:** A associação encontrada na diferença de expressão entre indivíduos com e sem AF pode ser explicada pelo fato de que os níveis de *KL* diminuem quando o organismo está sujeito a um quadro inflamatório. Como a AF é uma doença inflamatória crônica, esse fator pode estar sendo responsável pela diminuição na expressão desse transcrito nos indivíduos. Uma outra possível explicação é que a expressão de *KL* diminui com o envelhecimento e a AF é uma doença que, devido ao constante processo inflamatório, leva o organismo a um envelhecimento fisiológico precoce (*inflammaging*). Sobre a falta de associação entre os diferentes grupos de AF, é interessante que estudo com maior número de indivíduos nos diferentes grupos sejam realizados e também que seja feita uma análise da proteína *KL*, pois pode ser que não haja diferença a nível de RNA, mas haja a nível de proteína. **Conclusões:** Os resultados do trabalho mostram que a expressão do gene *KL* é maior em indivíduos sem AF do que naqueles com anemia falciforme.

34. PROTEINURIA IN ASSOCIATION WITH REDUCED ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND PLASMA ANGIOTENSIN II IN YOUNG ADULT MICE WITH SICKLE CELL ANEMIA

Brito PL^a, Chweih H^a, Gotardo EMF^a, Junior WFA^a, Silva JF^a, Oliveira MG^b, Antunes E^b, Costa FF^a, Conran N^a

^a Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Departamento de Farmacologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) results from a mutation in the beta-globin gene, which produces abnormal hemoglobin (HbS). The polymerization of deoxy-HbS and consequent erythrocyte sickling is the primary contributing factor to the pathophysiology of this disease, which is characterized by vaso-occlusive processes (VO). Ischemia and changes in glomerular blood flow can induce the production of Angiotensin II (AngII), a vasoconstrictor peptide that regulates blood pressure (BP) and homeostasis. In patients with SCA, arterial blood pressure (BP) changes with age and is reportedly decreased in young adults with SCA (Pegelow et al., AM. J. Med., 1997). Sickle cell nephropathy (SCN) is one of the main clinical complications of SCA and frequently begins during childhood with microalbuminuria, progressing to proteinuria with advancing age, frequently resulting in chronic kidney disease. The aim of this study is to identify and associate the appear-

ance of proteinuria, changes in BP and AngII production in young adult mice with SCA. **Methods:** Control chimeric mice (TC57) and chimeric mice with SCA (TBERK) were generated by the irradiation of C57BL/6 mice (male, 8 weeks old), followed by bone marrow cell transplantation from another C57BL/6 mouse or a transgenic Berkeley mouse with SCA, respectively. All procedures were approved by the Animal Ethics Committee, UNICAMP (CEUA). At 5 months of age, the phenotypes of the transplanted mice were confirmed, and the animals were submitted to non-invasive measure of mean BP (NBP – AdInstrument) thrice weekly for three weeks. After this period, animals were anesthetized for sterile urine and blood collection. Proteinuria was semi-quantified using reagent strips (URICLIN10-Labor). AngII was quantified by ELISA (Angiotensin II Enzyme Immunoassay – SPI-Bio BertinPharma), according to the manufacturer's instructions. **Results:** The mean BP of TBERK mice was significantly lower (93.03 ± 4.2 mmHg, $n = 14$) compared to that of TC57 mice (110.3 ± 3.8 mmHg, $n = 11$, $p < 0.01$). Proteinuria was significantly higher in the TBERK group (15 ± 3.0 mg/dL, $n = 10$, $p < 0.01$) when compared to TC57 ($n = 8$), where proteinuria was negative. The AngII concentration was lower in the TBERK group (24.8 ± 3.7 pg/mL, $n = 10$) compared to the TC57 group (46.7 ± 17.8 pg/mL, $n = 5$), but this difference was not significant, and no significant correlation between the AngII concentration and BP was observed in TBERK mice ($p > 0.05$). **Conclusion:** Similarly to observations in young adults with SCA, mean BP was found to be reduced in 5-month old male SCA mice compared to control mice. While lower BP was associated with a decrease in plasma AngII levels, this association did not significantly correlate. The presence of proteinuria in the SCA group indicates an initial nephrological impairment at this stage. As such, nephrological and cardiovascular alterations in young adult chimeric BERK mice appear to mimic those of young SCA patients, demonstrating that these mice represent an important model for accompanying alterations in those parameters during aging. Furthermore, although angiotensin II was found to be diminished in young adult SCA mice, the alterations in cardiovascular function in these mice appear to be independent of the vasoconstrictor protein. **Funding:** FAPESP.

35. ASSOCIAÇÃO DOS BIOMARCADORES DE HEMÓLISE COM A HEMOGLOBINA FETAL EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Laurentino MR, Moreira JA, Filho PAM, Filho TPA, Dutra LLA, Castro MF, Santos TEJD, Barbosa MC, Lemes RPG

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia que resulta da presença em homozigose da hemoglobina S (HbS) nos eritrócitos, levando à hemólise prematura e a eventos de vaso-oclusão. A hemólise de células falciformes contribui para aumentar a contagem de reticulócitos, LDH e arginase I, diminuindo a biodisponibilidade de óxido nítrico (NO) e promovendo eventos de vaso-oclusão. A hemoglobina fetal (HbF) é o principal inibidor da polimerização da HbS, reduzindo a falcização e os eventos hemolíticos. **Objetivo:** Avaliar a associação da HbF com biomarcadores de hemólise em pacientes com AF. **Material e métodos:** Foram selecionados um total de 50 pacientes adultos com AF em uso de hidroxiureia (HU) por pelo menos 6 meses e em tratamento ambulatorial em um hospital em Fortaleza, Ceará. O grupo controle foi constituído por 20 indivíduos saudáveis (HbAA). A contagem de reticulócitos foi realizada por metodologia automatizada, a dosagem de LDH, ácido úrico por espectrofotometria e arginase I por Elisa. A presença de HbS e HbF foi detectada por HPLC. O nível de significância foi $p < 0,05$. **Resultados:** Observou-se aumento significativo na contagem de reticulócitos e níveis de LDH, ácido úrico e arginase I em pacientes com AF em comparação com o grupo controle ($p < 0,05$). Os pacientes com HbF maiores que 10% mostraram uma diminuição significativa na contagem de reticulócitos, arginase I e LDH. Observou-se uma diminuição significativa nos níveis de arginase I nos pacientes que utilizavam HU numa dose superior a 20 mg/kg/dia. **Discussão e conclusão:** Os resultados deste estudo mostraram que os pacientes com AF têm um aumento dos biomarcadores de hemólise LDH, contagem de reticulócitos, arginase I e ácido úrico. O aumento de HbF reduziu a contagem de reticulócitos e os níveis de arginase I e LDH. O uso da HU também influenciou nas dosagens de arginase I, devido ao aumento de HbF e consequente melhoria do quadro hemolítico.

36. INFLUÊNCIA DOS HAPLÓTIPOS DA BETA-GLOBINA NOS NÍVEIS DE ARGINASE I EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Laurentino MR, Moreira JA, Filho PAM, Filho TPA, Dutra LLA, Castro MF, Santos TEJD, Barbosa MC, Lemes RPG

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) é caracterizada pela homozigose da hemoglobina S (HbS), levando a hemólise e vaso-oclusão. A hemólise libera arginase I, uma enzima que diminui a biodisponibilidade do óxido nítrico, agravando os sintomas vaso-oclusivos. Os diferentes haplótipos da beta-globina S estão relacionados a sintomas e à concentração de hemoglobina F (HbF) variada, aumentando a heterogeneidade clínica dos pacientes com anemia falciforme. **Objetivo:** Avaliar o impacto dos haplótipos do gene da beta-globina S e da concentração de HbF nos níveis de arginase I em pacientes com AF. **Materiais e métodos:** Participaram do estudo 50 pacientes adultos com AF e como grupo controle, 20 doadores de sangue. A dosagem de arginase I foi realizada por Elisa. Os haplótipos da β S foram identificados por polimorfismo no comprimento do fragmento de restrição (PCR-RFLP). As análises estatísticas foram realizadas com o programa GraphPad Prism e o nível de significância foi $p < 0,05$. **Resultados:** Observou-se aumento significativo nos níveis de arginase I em pacientes com AF em relação ao grupo controle ($p < 0,0001$). A comparação entre os níveis de arginase I em três grupos de haplótipos mostrou diferença entre os grupos Bantu/Bantu x Bantu/Benin; Bantu/Bantu x Benin/Benin, independente da dose de HU. Observou-se uma correlação inversa com os níveis de arginase I e concentração de HbF. **Discussão e conclusão:** Nossos achados sugerem que os pacientes com AF apresentaram um aumento plasmático de arginase I, fato possivelmente associado ao processo hemolítico crônico. A concentração de HbF varia de acordo com a gravidade dos tipos de haplótipos β S e parece modular os níveis de arginase I de forma negativa. Novos estudos, no entanto, são necessários para confirmar esses achados e avaliar o efeito desse biomarcador nas manifestações clínicas dos pacientes com anemia falciforme.

37. MOLECULAR ASPECTS IN INVESTIGATION OF MICROCYTIC ANEMIA

Carlos AM^a, Resende GAD^a, Leal AS^a, Sousa-Filho IR^b, Silva VPSP^b, Oliveira LR^{a,b}, Sousa LV^{a,b}, Martins PR^{a,b}, Soares-Silva S^{a,b}, Moraes-Souza H^{a,b}

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brazil

^b Hemocentro Regional de Uberaba, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brazil

Introduction: The microcytic anemia results from the deficient synthesis of hemoglobin (Hb) in the erythroid precursors, causing reduction of the mean corpuscular volume (MCV). The most common causes of microcytosis are iron deficiency and thalassemias (α / β -thal), as well as anemia of chronic disease and sideroblastic anemia. The incorrect identification or characterization of those anemias can lead to erroneous diagnosis and consequently misleading or unnecessary therapy. The objective of this study was to perform the molecular characterization of individuals with microcytic anemia to clarify, in which iron deficiency, anomalous Hb, β -thal, anemia of chronic disease and sideroblastic anemia were excluded. **Materials and methods:** From July 2015 to July 2017, 40 patients from the Hospital de Clínicas of the Universidade Federal do Triângulo Mineiro were investigated with microcytosis to be clarified. The erythrocyte parameters were obtained using automatic hematology analyzer Coulter T890® and the profile and quantification of Hb fractions (HbA₂ and HbF) by cellulose acetate electrophoresis (alkaline pH). Genomic DNA was extracted from leukocytes. The investigation of the seven most common deletions of α -thal ($-\alpha^{3,7}$, $-\alpha^{4,2}$, $-\text{SEA}$, $-\text{FIL}$, $-\text{THAI}$, $-(\alpha)^{20,5}$ e $-\text{MED}$) was made by Multiplex gap-PCR. Mutations in α genes were also investigated through the MLPA technique (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) for the detection of deletions and duplications, new or rare, of gene segments of different extensions in the α -globin cluster. Data were submitted to descriptive analysis. **Results:** Among the 40 patients analyzed by the Multiplex gap-PCR, only the 3.7 deletion was observed, 20 with deletion of only one α -gene ($-\alpha^{3,7}/\alpha\alpha$) and 13 of two genes ($-\alpha^{3,7}/\alpha^{3,7}$). When analyzed with the MLPA technique, the seven patients with normal geno-

type by Multiplex-gap-PCR had presented the following alterations: the presence of polymorphism 3B (two patients), polymorphisms 4A, 4B, African 1 (one in each patient), one deletion of the HS40 and POLR3K-3 (one) and extensive duplication that involved from region POLR3K-3 to HBQ1-3 (one). Of the 20 that presented only deletion 3.7 in heterozygosis in the PCR, six presented other associated alterations by the MLPA: polymorphisms 3B+4B (one), 4B (two) and African 1 (two), and the deletion of HS40 and POLR3K-3 (one), whereas in the MLPA, among the 13 that presented deletion 3.7 in homozygosis, the polymorphism 4A was also identified in one, and the 4B in another one. **Discussion:** Based on the results, we observed that with the MLPA method it was possible to demonstrate deletions, polymorphisms and duplications that had not been identified by the multiplex-PCR in 37.5% of the patients with non-identified causes of microcytosis, allowing the diagnosis and adequate guidance of these patients. The association of those alterations with the most common ones, such as deletion 3.7, can result in different phenotypes. In comparison with the multiplex-PCR technique, the MLPA method increased the capacity of identification and characterization of the genotypes related to α -thal. **Conclusion:** Our results demonstrate that the association of the two methods allows an increase in the diagnosis of patients with hematological phenotypes suggestive of α -thalassemia, avoiding the unnecessary supplementation of iron. **Funding:** FAPEMG, CAPES, UFTM.

38. ADAPTIVE IMMUNE SYSTEM IN SICKLE CELL DISEASE

Azevedo JTC^{a,b}, Lima KC^{a,c}, Costa TCM^d, Palma PVB^a, Covas DT^{a,d}, Donadi EA^{b,d}, Simões BP^d, Malmegrim KCR^{a,c}

^a INCT em Células-Tronco e Terapia Celular no Câncer, Centro Regional de Hemoterapia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Departamento de Bioquímica e Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Departamento de Análise Clínica, Toxicológica e Bromatológica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^d Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Sickle cell disease (SCD) is one of the most common genetic diseases in the world. It is caused by one mutation in the β -globin gene, resulting in the main clinical symptoms such as increased susceptibility to infections, acute chest syndrome, pain, ischemia and stroke. Despite being a monogenic disease, SCD patients have substantial phenotypic variability, and socioeconomic, environmental, nutritional and genetic factors can be associated with this heterogeneity. Recent studies demonstrated an important association between the chronic inflammatory response and severity of the clinical symptoms, suggesting a role of the immune system in the pathophysiology of SCD. However, there are few studies evaluating the immune system of SCD patients. Thus, we assessed the total count of immune cell populations in peripheral blood from SCD patients by flow cytometry. For this, peripheral blood from SCD patients ($n = 23$) and healthy individuals ($n = 8$) was collected, and the following populations were evaluated: total lymphocytes, CD3⁺ lymphocytes (T cells), CD3⁺CD4⁺ lymphocytes (CD4⁺ T cells), CD3⁺CD8⁺ lymphocytes (CD8⁺ T cells), CD3⁺CD4⁺CD31⁺CD45RA⁺ lymphocytes (recent thymic emigrants cells — RET), and CD4⁺CD25^{hi} Foxp3⁺ (regulatory T cells) and CD19⁺ lymphocytes (B cells). We observed decreased ($p < 0.05$) numbers of T cells (mean $\pm$ SD: 816 ± 531.7), CD8⁺ T (272 ± 192.5), naïve CD8⁺ T cells (110.2 ± 82.02), naïve CD4⁺ T cells (184.6 ± 149.8), effector CD4⁺ T cells (20.22 ± 19.07) and RET cells (140.8 ± 108.6) compared to healthy controls. Although there was no significant change in total B lymphocytes ($p > 0.05$), the number of B lymphocytes non-class-switched memory B cells was lower ($p < 0.05$) in SCD patients (7.83 ± 6.8) than in healthy individuals (25.11 ± 17.78). Difference in the regulatory T cells count was not observed ($p > 0.05$). Our initial results demonstrated alterations in the immune system of SCD patients, and more studies should be conducted to evaluate if the immune system may be related to different clinical manifestations of the disease, mainly in the defective protection against infections. **Keywords:** Sickle cell disease; Phenotypic variability; Clinical manifestations and immune system. **Funding:** FAPESP (Process 2014/00088-8), CNPq, Capes.

39. AVALIAÇÃO DA GENOTOXICIDADE E MUTAGENICIDADE DO TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME EM FORTALEZA (CE)

Lemes RPG^a, Figueiredo MF^a, Pereira JF^a, Arruda ABL^a, Machado RP^b, Filho PAM^a, Filho TPA^a, Barbosa MC^a, Santos TEJD^a

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença hematológica hereditária caracterizada por uma mutação pontual no gene da beta-globina, gerando uma hemoglobina anormal denominada de hemoglobina S (HbS) em homozigose. A doença cursa com uma anemia hemolítica crônica, episódios recorrentes de infecções, processo inflamatório crônico, aumento do estresse oxidativo e estado pró-coagulante. Não possui tratamento específico, sendo a hidroxiureia (HU) o único agente terapêutico, com a finalidade de induzir o aumento da concentração de hemoglobina fetal (HbF), o principal modulador clínico da doença. **Objetivo:** Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a genotoxicidade e a mutagenicidade do tratamento com a HU em pacientes com anemia falciforme em Fortaleza (CE). Trata-se de um estudo transversal composto por 77 pacientes com AF e 32 do grupo controle (HbAA). Os pacientes foram estratificados de acordo com o uso da HU, em uso AFHU (n = 52) e sem o uso AFSHU (n = 25). O ensaio cometa foi realizado para avaliar o índice de dano no DNA, e o teste de micronúcleos para avaliar possíveis danos cromossômicos. A determinação dos haplótipos do gene da beta-globina S foi realizada por reação em cadeia de polimerase-polimorfismo no comprimento de fragmentos de restrição (PCR-RFLP), a citogenética clássica por método da Banda G. A análise estatística foi realizada utilizando o GraphPad Prism 6.0 e o nível de significância foi $p < 0,05$. Os resultados demonstram que o índice de dano no DNA (ID) se mostrou significativamente mais elevado nos pacientes com AF em relação ao grupo controle, sendo também o ID mais elevado nos pacientes em uso de HU em relação aos demais grupos. Na análise de comparação entre a frequência de micronúcleos, os resultados foram concordantes aos do ID. A citogenética realizada em 20 pacientes apresentou-se normal. Em relação ao perfil dos haplótipos do gene da beta-globina S nos pacientes com AF, a frequência do fenótipo Bantu foi confirmada seguida do Benin. Os resultados demonstram que o tratamento com a HU promoveu genotoxicidade e mutagenicidade em pacientes com AF, efeitos que provavelmente foram reparados. No entanto, é importante o monitoramento do tratamento uma vez que o mesmo pode favorecer a instabilidade genômica e a predisposição a doenças neoplásicas.

40. SÍNDROME DE EVANS x LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Silva GF^a, Biglia B^a, Sabaini CS^a, Garcia PC^b, Niéro-Melo L^a, Resende LSR^a

^a Disciplina de Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^b Hemocentro, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução e objetivos: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que causa inflamação crônica em diferentes órgãos. Apresenta perfil clínico-laboratorial heterogêneo, acomete principalmente mulheres e é incomum acima dos 50 anos. Anemia hemolítica autoimune (AHAI), leucopenia e plaquetopenia imunomediadas são critérios diagnósticos de LES, segundo o 1997 Revised American College of Rheumatology (ACR) e o 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC), embora outros achados sejam descritos, incluindo a síndrome de Evans (AHAI + púrpura trombocitopênica imunomediada – PTI, simultâneas ou sequenciais). O presente estudo apresenta pacientes que foram internados pela Hematologia de um hospital universitário, num período de 10 anos, com síndrome de Evans inicial, seguida do diagnóstico de LES. **Material e métodos:** Levantamento retrospectivo dos casos de pacientes com síndrome de Evans internados pela disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP, de janeiro de 2007 a dezembro de 2016, selecionando para estudo clínico-laboratorial detalhado aqueles que, em algum momento, preencheram critérios diagnósticos para LES. **Resultados:** Estudaram-se 3 pacientes femininas, brancas, com média

etária de 31 anos. Ao diagnóstico, as pacientes tinham hemoglobina e contagem média de plaquetas de 6.5 g/dL e 40.000/mm³, respectivamente; Coombs Direto positivo (IgG + C3d em 1 paciente; não especificados em 2); PAI positiva; anticorpo com perfil não definido nas 3. Duas pacientes, uma que relatava glomerulonefrite há 14 anos e outra que relatava trombocitopenia (cerca de 70.000/mm³) há 4 anos, tiveram LES diagnosticado na 1ª internação. Na terceira paciente, que teve uma recidiva da síndrome de Evans, estabeleceu-se o diagnóstico de LES apenas 3 anos depois da 1ª internação, durante seguimento ambulatorial. Todas usaram corticosteroides IV e VO, e 2 necessitaram de imunoglobulina intravenosa (IGIV). Todas receberam transfusões de hemácias e 2 receberam plaquetáfereze depois da IGIV. O tempo médio de internação foi de 25 dias. Uma paciente veio a óbito na 1ª internação (choque séptico e hipovolêmico); outra, 7 anos após a 1ª internação e 3 anos após o diagnóstico de LES (choque séptico); a terceira está em seguimento na disciplina de Reumatologia da FMB – UNESP há 1 ano. **Discussão e conclusões:** Achados hematológicos são bastante comuns no LES, podendo ou não ser atribuídos à doença. AHAI é relatada como a manifestação hematológica menos comum no LES, ocorrendo em 8% dos pacientes. Já a trombocitopenia imunomediada é estimada em 10 a 15% dos casos. Ao contrário, analisando-se casos de AHAI, 50 a 60% apresentam causas secundárias tanto ao diagnóstico quanto evolutivamente, podendo corresponder a um LES. Estudos também sugerem que até 12% dos pacientes com PTI possam desenvolver um LES, meses a anos após o quadro purpúrico inicial. A associação de AHAI com PTI caracteriza complexa condição clínica denominada Síndrome de Evans, propensa a recidivas durante a regressão da corticoterapia, que consiste na 1ª linha terapêutica. Hematologistas devem permanecer alerta quanto à possibilidade diagnóstica de LES em pacientes com síndrome de Evans, mesmo depois de sua remissão e acompanhamento por tempo prolongado, como aconteceu com uma de nossas pacientes.

41. INFLUENCE OF HEMOLYSIS ON POST-EXERCISE OXYGEN DESATURATION IN ADULTS WITH SICKLE CELL DISEASE

Norvil W, Silva AMF, Dutra VF, Biassi TP, Figueiredo MS

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

Objective: We aimed to evaluate the relationship between hemolysis and hypoxemia through the 6-minute walk test (6MWT) in adults with SCD. **Methods:** This cross-sectional study involved 44 adults with SCD, median age of 27 years (IQR: 24-34), and 19 age-matched controls (29, 26-33). Data were obtained from interviews, physical evaluation and medical records. The 6MWT followed the guidelines of the American Thoracic Society. The patients were classified according to the baseline SatO₂ in three groups: normal (SatO₂ > 98%); mild desaturation (95% ≥ SatO₂ ≤ 98%); and moderate desaturation (SatO₂ < 95%). Post-exercise desaturation set as a decline of O₂ ≥ 3% from baseline. **Results:** Regarding SatO₂ at rest, five (11.3%) subjects presented normal saturation, 28 (63.6%), mild desaturation, and 11 (25.0%), moderate desaturation. No patient presented desaturation of less than 90%. The median oxygen saturation post-exercise was lower in patients (96.5%) than in controls (98.0%) ($p < 0.0001$). Patients were classified according to the absence (G1 = 30, 68.1%) or presence (G2 = 14, 31.8%) of post-exercise desaturation. G2 presented lower fetal hemoglobin ($p = 0.041$) and bone mass index ($p = 0.007$), higher reticulocytes ($p = 0.007$) and lactate dehydrogenase ($p = 0.002$) compared with G1. Moderate desaturation at rest resulted in a 6.5-fold increase in the odds of developing post-exercise desaturation (95% CI: 1.47-28.71; $p = 0.021$). The distance walked showed a positive correlation with hemoglobin ($r = 0.461$; $p = 0.002$) and a negative one with reticulocytes ($r = -0.352$; $p = 0.023$). **Discussion and conclusions:** The 6MWT has been used to estimate hypoxemia in children with SCD, but there is limited data in adults. We supported previous observations in children that desaturation at rest and post-exercise is a common finding in SCD. In addition, we observed that this group of adults with desaturation post-exercise presented higher hemolysis biomarkers, suggesting a greater severity of the disease.

42. OTOLOGICAL IMPAIRMENT IN SICKLE CELL DISEASE PATIENTS

Toranzo MHDP, Silva AMF, Suzuki FAB, Biassi TP, Dutra VF, Onishi ET, Figueiredo MS

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

Objective: Since otological complications are poorly described in literature, we aimed to determine the prevalence of hearing loss in sickle cell disease (SCD) patients and to address the role of otological questionnaires as screening tests. **Methods:** Cross-sectional study with sickle cell disease patients at the Hematology and Blood Transfusion outpatient clinic of Universidade Federal de São Paulo, city of São Paulo, Brazil. Thirty-five sickle cell disease patients and 21 age- and sex-matched healthy controls were evaluated for ear impairment with audiometry and using questionnaires for symptoms of hearing loss, dizziness, and tinnitus. Clinical and laboratorial data were also analyzed. Inclusion criteria: SCD, age between 18 to 40 years (limit of age due to the risk of presbycusis), and otoscopy showing clear external auditory canals and intact tympanic membranes. Exclusion criteria: history of stroke, chronic blood transfusions, and chronic exposure to noises above 85 decibels (dB). **Results:** Regarding pure tone intensity, we found consistently higher values for SCD patients in comparison with controls. The prevalence of hearing loss was 22.8% in sickle cell disease patients (50% mild loss and 50% moderate) versus none in controls. Patients with hearing loss were older than patients with normal hearing ($p = 0.026$). No association of hearing loss with clinical or laboratorial data was found. The presence of at least one positive questionnaire increased the odds of hearing loss detected by audiometry (OR = 13.2; 95% CI: 2.03-85.85, $p = 0.005$). **Discussion and conclusions:** The hearing thresholds of sickle cell disease patients are worse than that of controls. The elevated hearing loss observed is similar to data from other studies in this population. This could be explained by the high susceptibility of the cochlea to vaso-occlusion, which leads to ischemia and anoxia, since the sickle cells block blood flow to the cochlear epithelium. The risk of blood flow impairment of inner ear should consider the fact that this organ is irrigated by only one artery. The questionnaires were valuable tools as screening tests to address ear impairment in the patients. **Financiamento:** FAPESP: 2015/14706-8.

43. PREVALÊNCIA DE ANTICORPOS IRREGULARES EM GESTANTES ATENDIDAS NA MATERNIDADE NOSSA SENHORA DE LURDES NO ANO DE 2016

Pádua PD^a, Santos CND^a, Teles WS^a, Santos RDL^a, Santana JVF^a, Menezes AN^a, Santos CAD^a, Silva APBP^b

^a Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

^b Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: Os anticorpos maternos contra os antígenos presentes nos eritrócitos fetais são causados pela doença hemolítica do perinatal (DHPN). A sensibilidade materna acontece no momento em que há a incompatibilidade sanguínea a antígenos eritrocitários ausentes no Rh da mãe e presentes no feto. A saída das hemácias fetais para a circulação sanguínea materna ocorre, sobretudo, nas últimas semanas e no trabalho de parto, levando à formação de anticorpos maternos. **Objetivo:** Avaliar a prevalência dos anticorpos irregulares em gestantes atendidas na maternidade Nossa Senhora de Lurdes, no estado de Sergipe, no período de janeiro a dezembro de 2016. **Materiais e métodos:** O presente estudo foi realizado a partir de uma análise retrospectiva dos registros da agência transfusional (AT) da Maternidade Nossa Senhora de Lurdes, nos quais foram analisados os exames imuno-hematológicos de todas as gestantes. Os dados foram organizados e analisados no Microsoft Excel 2016 e tabulados em frequência absoluta e relativa. **Resultados:** De acordo com o levantamento dos dados obtidos, o número de gestantes atendidas no período estudado foi de 971, nos quais 28,6% (262) da pesquisa de anticorpos irregulares (PAI) I e 28,6% (262) da PAI II não realizaram o exame, sendo que 68,8% (631) da PAI I e 68,7% (630) da PAI II foram negativas, seguindo dos resultados positivos que foram analisados por titulação, sendo classificadas pelo grau na intensidade de aglutinação leve, intensidade de aglutinação forte e intensidade de aglutinação muito forte, correspondendo aos resultados de 7% (6) PAI I e 8% (7) da PAI II, 1,3% (12) PAI I e 1,2% (11) PAI II, 7% (6) PAI I e 8% (7) PAI II, respectivamente. **Discussão:** Com o presente estudo, foi possível analisar que o número de gestantes com a pesquisa de anticorpos irregulares positivas no ano de 2016 foi relativamente baixo, correspondendo a 24 da PAI I e 25 da PAI II, o que evidencia uma diferença entre a PAI I e PAI II referente a uma gestante com PAI I negativa e PAI II positiva. Diante disso, é observado que a profilaxia está sendo eficientemente realizada nas gestantes. Porém, o número de pacientes que não realizaram o exame é de caráter significativo, correspondendo a 262 gestantes atendidas na Maternidade de Nossa Senhora de Lurdes, sem caracterizar a causa raiz para esse ocorrido. **Conclusão:** O

exame do Coombs indireto caracterizou-se por um exame essencial para as gestantes, podendo detectar os anticorpos irregulares através do soro ou plasma do paciente, diminuindo o número de acometimento da doença hemolítica do recém-nascido.

44. MIRNAS NA ANEMIA FALCIFORME: POSSÍVEIS MARCADORES PROGNÓSTICOS?

Biasi TP, Cabanas-Pedro AC, Moretti PN, Mecabo G, Dutra VF, Silva AMF, Figueiredo MS

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Alvos moleculares como microRNAs (miRNAs) têm se mostrado importantes para diagnóstico de diversas doenças, incluindo hipertensão pulmonar. Porém, pouco se sabe do comportamento destas moléculas nas morbidades da anemia falciforme (AF). O presente estudo tem como objetivo identificar assinaturas específicas de miRNAs em amostras de plasma de portadores de AF, com e sem elevação da velocidade de regurgitação da tricúspide (VRT). **Metodologia:** Inicialmente, foi realizado um screening do nível de expressão gênica de 758 miRNAs distintos em quatro amostras de plasma de pacientes com elevação de VRT (G1: $\geq 2,5$ m/s) e quatro pacientes sem elevação de VRT (G2: $< 2,5$ m/s). Após extração do RNA total com o miRvana™ Paris™ Kit™ (Life Technologies), estas amostras foram analisadas por PCR em tempo real (StepOne™ Real-Time PCR System – Life Technologies) utilizando o sistema Taqman MicroRNA Array (Megaplex™ RT Human Pool A e Megaplex™ RT Human Pool B – Life Technologies). Para análise, utilizou-se o programa Expression Suite Software (Life Technologies) e SPSS (19.0, IBM) para avaliações estatísticas. **Resultados:** Dezesete miRNAs foram diferencialmente expressos entre os grupos G1 e G2 ($p < 0,05$). Dentre estes, além do miR16 considerado um bom candidato a endógeno, por ter expressão regular em todas as amostras avaliadas, cinco miRNAs foram selecionados para validação (miR 502-3p, miR 510, miR 544, miR 629, miR 15b). Essa seleção obedeceu aos seguintes critérios: 1) expressão em pelo menos três dos quatro pacientes em cada grupo; 2) ter significância estatística em relação ao nível de expressão entre os grupos; 3) dados da literatura demonstrando existir relação entre o miRNA e hipóxia, inflamação ou risco cardiopulmonar. **Discussão e conclusão:** As complicações cardiopulmonares representam a principal causa de morte em pacientes adultos com anemia falciforme. A prevalência de elevação de VRT é estimada em 30% na AF e é crescente o papel dessa elevação como um achado associado a pior prognóstico. Considerando o ecocardiograma um exame operador-dependente, a determinação de possíveis assinaturas de miRNAs poderá auxiliar a identificação de pacientes de pior prognóstico. Além disso, o melhor entendimento destes marcadores moleculares pode permitir o desenvolvimento de terapia-alvo na anemia falciforme.

45. FUNÇÃO REPRODUTORA EM HOMENS COM ANEMIA FALCIFORME

Dutra VF, Biasi TP, Moraes SC, Silva AMF, Figueiredo MS

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Pouco se sabe sobre a função reprodutora em homens com doença falciforme. O objetivo deste trabalho foi avaliar o perfil atual desses indivíduos no que se refere à paternidade e ocorrência de priapismo. **Material e métodos:** Estudo descritivo, transversal, com revisão de prontuário e aplicação de questionário a pacientes masculinos com anemia falciforme (SS) ou S beta-talassemia (SB), no período de junho a julho de 2017, durante consulta ambulatorial. O questionário avaliou dificuldade para a parceira engravidar, número de filhos, idade atual dos filhos, antecedente de doença sexualmente transmissível (DST), tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas ou anabolizantes, uso de hormônio de crescimento (GH), disfunção erétil e ejaculatória e história de priapismo. **Resultados:** Foram entrevistados 33 pacientes com idade média de 29 anos (± 6), sendo 5 S S beta-talassemia. Quanto ao tratamento, 17 estavam em uso de hidroxiureia, 12 em transfusão crônica e 4 sem tratamento (3 por má adesão). Apenas 9 pacientes tiveram filhos, e a idade média em que foram pais foi de 26 anos ($\pm 5,1$), com média de 2 filhos por indivíduo. Nenhum destes teve priapismo antes da paternidade. Quatro referiram dificuldade para engravidar a parceira, sendo que um deles foi pai apenas após tratamento. Apesar de 32 negarem DST, dados de prontuário mostraram que 2 foram tratados empiricamente para sífilis e clamídia. Dois pacientes são tabagistas (10 e 20 maços/ano) e outros 2 pararam há mais de 10 anos. Nenhum paciente referiu etilismo crônico. Dois pacientes referiram uso

de drogas ilícitas e 1 apenas experimentou. Nenhum paciente disse fazer uso de anabolizantes. Três pacientes fizeram uso de hormônio de crescimento. No que se refere a questões sexuais, 3 pacientes não foram avaliados devido a déficit cognitivo importante. Apenas 2 pacientes referiram ereção inadequada e 1 ejaculação inadequada. História de priapismo foi referida por 14 indivíduos. Destes, 4 apresentaram apenas episódios recorrentes, 4 tiveram somente quadros agudos e 6 tiveram ambas manifestações. Na maioria dos pacientes, o quadro de priapismo recorrente iniciou antes dos 18 anos. Seis indivíduos apresentam manifestação de priapismo recorrente no momento, sendo que apenas um está em tratamento medicamentoso (tadalafila). Os pacientes que apresentaram eventos agudos foram tratados com drenagem, derivação ou prótese peniana. **Discussão e conclusão:** Esses indivíduos podem ter diversas complicações do ponto de vista reprodutivo, incluindo vaso-oclusão de órgãos como testículos e hipófise, isquemia do fluxo peniano causando priapismo e, em algumas vezes, impotência permanente, além de efeitos colaterais devido à hidroxiureia, que em modelos animais parece influenciar a espermatogênese. Com a transfusão crônica, a sobrecarga de ferro também passa a ser outro fator que contribui para a menor taxa reprodutiva nesse grupo. Segundo a OMS, a taxa de infertilidade entre casais varia de 15 a 18%, e nosso grupo apresentou 12% de indivíduos com dificuldade para terem filhos. Entretanto, cerca de 2 indivíduos apresentam comportamento infantilizado com provável comprometimento da resposta ao questionário. O priapismo foi manifestação importante em 42% dos entrevistados, com impacto evidente na qualidade de vida. Em resumo, pouco ainda se sabe sobre a real capacidade reprodutiva desses pacientes e qual a participação do tratamento atual sobre isso.

46. REDS-III DOENÇA FALCIFORME: ANÁLISE DE DESEMPENHO DA EQUIPE DE PESQUISA DA FUNDAÇÃO HEMOMINAS JUIZ DE FORA

Rodrigues DOW^a, Sana DEM^{a,b,d}, Magalhães MM^c, Ernesto IC^c, Abreu NC^d, Deus MGM^a, Aguiar DR^a, Faria DD^c, Júnior IOF^c, Maciel BAR^c

^a Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Universidade Professor Antônio Carlos (Fame/Unipac JF), Juiz de Fora, MG, Brasil

^d Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: O REDS-III (Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study) é um estudo longitudinal multicêntrico tipo coorte em doença falciforme (DF), com o desenvolvimento de uma infraestrutura que possibilita pesquisas atuais e futuras importantes para essa doença. Este estudo foi dividido em três fases: Recrutamento; Retorno 1; e Retorno 2. Cada centro investigador possui equipe própria, composta por coordenador de campo, assistentes de pesquisa e equipe de laboratório, que foram responsáveis pela coleta e inserção dos dados no sistema data.ime.usp.br/REDSIIISMS/ (SMS). A gestão e supervisão de todas as atividades contidas no estudo é feita pelo coordenador. O REDS-III tem como objetivo melhorar a segurança das transfusões, reduzir a transmissão de patógenos e identificar complicações não infecciosas decorrentes da terapia transfusional. No Brasil há seis centros investigatórios envolvidos na pesquisa: Hemominas (Juiz de Fora, Belo Horizonte e Montes Claros), Hemório, Hemope, ITACI (SP). **Objetivos:** Avaliar a execução e conclusão das tarefas definidas no protocolo de pesquisa com a correta introdução dos dados no programa utilizado pelo REDS-III. **Metodologia:** Trata-se de um estudo realizado com dados de 275 pacientes com DF recrutados na JFO para a coorte retrospectiva do REDS-III. As variáveis analisadas da fase 2 foram: número de entrevistas clínicas e de qualidade de vida realizadas, inserção de dados antropométricos e exame físico, revisão de prontuários médicos e número de coletas de amostras de sangue. As informações foram inseridas em uma plataforma digital de pesquisa elaborada pelo Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo que, após conferência e validação, foram analisados no *Research Triangle Institute* (RTI), em Rockville, Maryland (EUA). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP). **Resultados:** O Retorno 2 foi iniciado em novembro de 2015 e concluído em novembro de 2016. Foram realizadas 265 entrevistas e coleta de amostras de sangue, em 262 pacientes. Foram revisados 100% dos prontuários e inserção de dados no sistema *Dynamic Interview Database* – DIB em 100% dos sujeitos da pesquisa. No período de desen-

volvimento da pesquisa, 9 pacientes vieram a óbito e houve perdas de *follow-up* em 2 pacientes. **Discussão e conclusão:** Os indicadores de desempenho da equipe de pesquisa do grupo Hemominas Juiz de Fora na fase 2 foram: 96,36% dos pacientes foram avaliados em entrevista e dados físicos. Em 95,27% dos sujeitos de pesquisa houve a coleta de amostra de sangue e 100% dos registros médicos foram avaliados e analisados. O engajamento e a interação da equipe foram fatores essenciais para o alcance das metas do Retorno 2. **Financiamento:** NIH, FAPEMIG, Hemominas.

47. IMPORTÂNCIA DA HETEROGENEIDADE DE MONÓCITOS PARA RESPOSTA À HEME NAS DOENÇAS FALCIFORMES

Olops L, Vendrame F, Borges MD, Saad STO, Costa FF, Fertrin KY

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: Modelos murinos demonstraram a importância da heme e hemopexina (Hpx) na fisiopatologia das doenças falciformes (DF). A heme induz produção de TNF- α dependente de TLR4 e CD14 em monócitos e estimula a produção de IL-6 de forma dependente de ferro derivado da heme, sugerindo que monócitos são capazes de internalizar heme. **Objetivos:** Caracterizar a expressão em monócitos do receptor LRP1, responsável pela captação do complexo heme/Hpx e avaliar se diferenças no ritmo de hemólise nas DF alteram essa expressão. **Métodos:** Em amostras de sangue periférico de 39 controles – AA, 44 portadores de anemia falciforme – SS, 8 sem hidroxiureia, e 36 com hemoglobinopatia (SC) realizou-se hemograma completo (Siemens ADVIA 2120i) e dosagens de lactato desidrogenase sérica (LDH), bilirrubina, heme e Hpx. Por citometria de fluxo convencional (FACS Calibur/FACS DIVA), foram obtidas as intensidades de expressão de LRP1 na superfície de diferentes subpopulações de monócitos classificados em clássicos (CD14⁺⁺ CD16⁻); intermediários (CD14⁺ CD16⁺); e não clássicos (CD14^{dim} CD16⁺). **Resultados:** A contagem de reticulócitos, LDH, bilirrubina e heme foram significativamente maiores em pacientes SS do que SC com menor Hpx ($p < 0,0001$). Pacientes apresentaram mais monócitos intermediários e não clássicos que AA ($p < 0,0001$ e $p = 0,0002$, respectivamente). A expressão de LRP1 em monócitos do grupo SS foi significativamente maior que em SC e AA e particularmente maior em monócitos intermediários e clássicos do que em não clássicos. A expressão de LRP1 se correlacionou com dosagens de Hpx ($r_s = 0,58$; $p = 0,0012$) e heme ($r_s = -0,39$; $p = 0,0012$) em pacientes SS, mas não naqueles com hemoglobinopatia. Como a LRP1 pode ser clivada originando a forma circulante s-LRP1, ela foi quantificada sendo maior em SS do que SC ($5,52 \pm 2,32 \mu\text{g/mL}$ vs $4,23 \pm 2,08 \mu\text{g/mL}$, $p = 0,01$), enquanto indivíduos AA apresentaram níveis intermediários ($4,70 \pm 1,67 \mu\text{g/mL}$). No grupo SS, houve correlação da s-LRP1 com LDH ($r_s = 0,45$; $p = 0,0002$), mas não com outros marcadores de hemólise. **Discussão:** O aumento de monócitos CD16⁺ é compatível com o processo inflamatório crônico nas DF. Nossos dados demonstram associação entre a maior atividade hemolítica em SS e aumento da expressão monocítica de LRP1 e de s-LRP1, sugerindo que a expressão de LRP1 em monócitos intermediários pode ser regulada pelo excesso de heme e depleção de Hpx. Sabe-se que esse subtipo de monócito hiperexpressa heme oxigenase, apoiando que monócitos LRP1⁺ podem internalizar complexos heme/Hpx e degradar heme, sem a necessidade de heme livre de Hpx para que haja repercussão em nível celular da presença de seu excesso na circulação. Além disso, a coexpressão de LRP1 e CD14 em monócitos corrobora que a mesma célula pode responder simultaneamente a heme livre para produzir TNF- α via TLR4/CD14 e a heme complexado a Hpx para produzir IL-6 estimulada pela aquisição do ferro da heme via LRP1, enquanto o subtipo não clássico seria menos propenso a reagir à heme. **Conclusão:** Este estudo ressalta que as subpopulações de monócitos são heterogêneas em sua capacidade de interagir com o complexo heme/Hpx e que alterações da LRP1 são mais relevantes em fenótipos com hemólise mais grave. O melhor entendimento de mecanismos que determinam a expressão de LRP1 podem permitir a modulação de citocinas induzidas pelo estímulo de heme excessivo em DF e outras anemias hemolíticas.

48. FORNECIMENTO DE QUELANTES DE FERRO NO BRASIL

Lobo TC, Melo NVM, Steagall MA, Fedozzi F, Loggetto SR

Associação Brasileira de Talassemia (ABRASTA), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: O Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil fornece os quelantes de ferro deferroxamine (DFO), deferiprone (DFP) e deferasirox (DFX). Cada estado brasileiro compra essas medicações e o Ministério da Saúde (MS)

reembolsa o custo. O objetivo deste trabalho é analisar o fornecimento dos quelantes de ferro para compreender melhor o cenário atual brasileiro e o acesso à medicação para o tratamento da sobrecarga de ferro transfusional na talassemia, doença falciforme (DF), síndrome mielodisplásica, anemia aplástica e outras hemossideroses transfusionais.

Métodos: Estudo descritivo analítico baseado em dados secundários obtidos pelos registros dos Laudos de Solicitação, Avaliação e Autorização de Medicamentos (LME) para dispensar quelantes de ferro para pessoas com sobrecarga de ferro transfusional no SUS, de 2010 a 2016. O LME é renovado a cada três meses, de modo que um paciente precisa de quatro LME por ano para ter o tratamento completo. Os dados foram obtidos através do TabWin (tabulador de dados desenvolvido pelo MS). Os aspectos éticos foram respeitados, pois a pesquisa utilizava dados secundários anônimos. **Resultados:** O número de LME aumentou 89,2% (7.213 para 13.651), equivalente a 1.803 pacientes em 2010 para 3.412 em 2016. O DFX teve o maior número de LME em todos os anos (86,7% em 2016) e o maior crescimento (122%; os LME aumentaram de 5.357 para 11.837, ou 1.339 pacientes em 2010 para 2.959 em 2016), sendo o principal fármaco utilizado por todas as faixas etárias. O DFO diminuiu 26,4% (1.093 para 804), enquanto o DFP aumentou 32% (763 para 1.010), provavelmente refletindo a falta da bomba de infusão do DFO no Brasil e consequente migração para DFP nos pacientes com talassemia. No Brasil, existem cerca de 590 pacientes com talassemia dependente da transfusão e 30 mil com DF, justificando o maior uso de DFX (com indicação para a DF). Os LME mostram que o fornecimento de quelantes de ferro pelos estados aumentou ao longo dos anos, mas não permite analisar individualmente cada patologia, não identifica se é monoterapia ou terapia combinada e se o suprimento dos quelantes de ferro está sendo regular e não controla adesão ao tratamento. **Conclusão:** Os quelantes de ferro estão disponíveis no Brasil. Precisamos desenvolver mecanismos para obter os dados em falta para projetar políticas públicas para cada doença relacionada à sobrecarga de ferro. O aprimoramento do LME pode ser um passo inicial através da inclusão de campos para CID secundário e modalidade terapêutica (monoterapia ou combinada).

49. HAPLÓTIPOS DA GLOBINA S E THAL E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS EM INDIVÍDUOS COM HB S/BETA-TALASSEMIA

Chaves NA^a, Okumura JV^a, Torres LS^a, Nascimento PPD^a, Sybua LS^a, Orlandini LC^a, Lobo CLC^b, Bonini-Domingos CR^a

^a Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) representa o grupo de anemias hemolíticas em que há presença de hemoglobina S (Hb S) e abrange tanto a homozigose para Hb S (anemia falciforme) quanto interações com talassemias, como a Hb S/beta-talassemia (Hb S/B-tal) e as associações com outras variantes de Hb, como as hemoglobinas C e D. A interação da Hb S com a beta-talassemia envolve combinações que podem resultar em fenótipos variáveis, dependendo do tipo de mutação para a beta-talassemia herdada, dos haplótipos da globina beta e, consequentemente, das quantidades basais de Hb S, Hb F e Hb A. Indivíduos com haplótipos da globina β^S do tipo Bantu apresentam concentração menor de Hb F e manifestações clínicas mais graves, enquanto aqueles com haplótipo Benin possuem concentrações moderadas de Hb F e manifestações clínicas mais brandas. Já a relação entre as manifestações clínicas e os haplótipos da globina β^{THAL} não é bem elucidada. **Objetivo:** Considerando a hipótese que os haplótipos podem influenciar a expressão clínica da DF, objetivou-se determinar os haplótipos da globina β^S e β^{THAL} e associar com as manifestações clínicas em indivíduos com Hb S/B-tal. **Material e métodos:** Para isto, utilizou-se 60 amostras de sangue periférico, das quais o diagnóstico para Hb S/beta-talassemia foi definido por meio de triagem laboratorial, na qual foi realizada eletroforese em pH alcalino, eletroforese em pH ácido, resistência globular osmótica, morfologia eritrocitária e quantificação por meio do HPLC. A confirmação do genótipo foi realizada por biologia molecular, pela técnica de PCR-RFLP, assim como a determinação dos haplótipos. As manifestações clínicas associadas foram: acidente vascular cerebral (AVC), crises de dor e síndrome torácica aguda (STA). Os parâmetros hematológicos foram: Hb (g/dL), volume corpuscular médio (VCM), reticulócitos e Hb F. **Resultados e discussão:** A frequência dos haplótipos para globina β^S e β^{THAL} encontradas foram: Bantu/I 40%, Bantu/II 35%, Bantu/V 15%, Benin/I 5%, Benin/V 3,4% e Benin/II 1,6%. Esses resultados condizem com o processo de colonização e a composi-

ção genética da região de coleta, a qual recebeu influência de imigrantes de muitos países, entre eles africanos da região Bantu e Benin da África e italianos e portugueses que condizem com os haplótipos β^{THAL} . Com relação aos parâmetros hematológicos, encontrou-se diferença significativa somente entre os haplótipos Bantu/I e Benin/I ($p = 0,0043$) para valores Hb F, sendo que os indivíduos com haplótipo β^S do tipo Benin apresentaram maiores concentrações de Hb F do que Bantu, o que corrobora os dados da literatura, de que concentrações maiores de Hb F são verificados nos indivíduos com haplótipo Benin e protegem os pacientes pela inibição da polimerização da Hb S, atenuando manifestações clínicas. Porém, mesmo havendo a diferença na concentração de Hb F, não foi verificada influência dos haplótipos nas manifestações clínicas das pessoas do grupo de estudo. De acordo com os resultados, pode-se verificar que os haplótipos β^S influenciam mais nos níveis de Hb F dos indivíduos com Hb S/B-tal do que os haplótipos β^{THAL} e que as manifestações clínicas não diferem entre eles. **Processo Fapesp:** 2015/22780-3.

50. PSEUDOEOSINOFILIA: RELATO DE CASO

Santos MJES, Barros TA, Alves RL, Nogueira JF, Silva DOA, Souza EF, Santiago KBS

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A determinação da leucometria total e específica é realizada rotineiramente por contagens automatizadas, que podem falsear valores absolutos e relativos por alterações pré-analíticas, analíticas ou metodológicas. Descreveremos aqui um caso clínico de paciente que apresenta alterações eritrocitárias, levando a uma causa infrequente de pseudoeosinofilia. **Objetivos:** Demonstrar a influência de alterações intraeritrocitárias pelo método de fluorescência na avaliação da contagem de leucócitos. **Caso:** Paciente do sexo masculino realizou hemograma demonstrando inicialmente importante eosinofilia relativa e absoluta (por análise automatizada, 50,5% de eosinófilos — ou 5.050 eosinófilos/mm³). A contagem foi repetida mais três vezes em diferentes aparelhos com a mesma metodologia, apresentando resultados semelhantes. À hematoscopia, foram visualizados somente cerca de 3% de eosinófilos, além de expressiva quantidade de hemácias com inclusões basofílicas (corpúsculos de Howell-Jolly e Pappenheimer). Após consulta com o próprio paciente, descobrimos que o mesmo fora esplenectomizado há 46 anos por conta de anemia hemolítica não especificada, justificando esses últimos achados. **Materiais e métodos:** O método de contagem por citometria de fluxo fluorescente detecta a intensidade da dispersão de luz refletida pelas estruturas da superfície e do interior da célula, definindo a partir de seu tamanho e de sua densidade intracelular o tipo de célula analisada. A determinação da leucometria total e específica é obtida a partir desse método, gerando um gráfico plotando cada evento analisado em um diagrama de dispersão. Logo, havendo inclusões intraeritrocitárias, como no caso relatado, essas hemácias podem ser incorretamente plotadas no histograma, por conta de aumento da densidade de luz absorvida, como leucócitos, mais especificamente na área correspondente aos eosinófilos. Desse modo, temos um erro de interpretação pelo aparelho, que informa em seu resultado uma falsa eosinofilia. **Resultados:** Utilizando sempre a hematoscopia como padrão ouro para análise da morfologia leucocitária, conseguimos evitar análises incorretas por parte da automatização. No caso descrito, fomos capazes de excluir aumento relativo ou absoluto de eosinófilos e identificar a presença de corpúsculos basofílicos eritrocitários como provável causa do resultado incorreto fornecido pelo aparelho automatizado. **Discussão:** Algumas patologias são reconhecidas na literatura como sendo causas de pseudoeosinofilias. A mais descrita e reconhecida é a malária. Os plasmódios que circulam no interior dos eritrócitos levam ao erro de interpretação do aparelho automatizado, que reconhece as hemácias infectadas como eosinófilos. Seguindo o mesmo raciocínio, descrevemos um caso de pseudoeosinofilia causada por alterações intraeritrocitárias resultantes de esplenectomia. Não conseguimos encontrar relatos semelhantes de pseudoeosinofilia relacionada a corpúsculos de Pappenheimer ou de Howell-Jolly na literatura consultada. **Conclusão:** O caso chamou atenção pela grande ação interferente dos corpúsculos intraeritrocitários na contagem diferencial de leucócitos, elevando a leucometria total e a contagem relativa de eosinófilos. Somente um citologista atento, baseando-se na hematoscopia — ainda hoje o padrão ouro na análise morfológica dos componentes do sangue —, foi capaz de impedir o erro do resultado e explicar a possível causa interferente.

51. AVALIAÇÃO HEPÁTICA NA ANEMIA FALCIFORME

Seiwald MCN, Vieira ACK, Leonel RB, Furtado VM, Figueiredo MS, Silva AMF, Dutra VF

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever o perfil hepático de pacientes com anemia falciforme (SS) e S beta-talassemia (S beta). **Material e métodos:** Estudo transversal obtido a partir do levantamento de dados de pacientes com SS em acompanhamento regular no ambulatório de anemias hereditárias da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Foram adotados como critérios de inclusão o diagnóstico confirmado de SS ou S beta e os seguintes exames laboratoriais: hemograma, transaminases (AST e ALT), fosfatase alcalina (FA), gama glutamil transferase (GGT) e bilirrubina direta e indireta (BD e BI), coletados no período de julho de 2016 a julho de 2017. Foram excluídos indivíduos cujos exames foram realizados durante crise vaso-oclusiva (CVO). Os pacientes foram alocados em dois grupos conforme o valor de BD, seguindo como modelo o trabalho do Feld et al. (AP&T. 2015; 42:912): grupo 1 (G1), pacientes com BD < 0,63 mg/dL e grupo 2 (G2), com BD ≥ 0,63 mg/dL. Além do perfil hepático, foram avaliados uso de hidroxiureia (HU) e ocorrência de CVOs no último ano. **Resultados:** Dos 107 pacientes estudados, seis tinham diagnóstico de S beta. A idade variou de 18 a 74 anos (mediana = 31 anos), sendo 58 (52,3%) do sexo feminino. Dentre os 53 pacientes do G1, 31 (58,4%) eram do sexo feminino e 40 (75,4%) faziam uso de HU. Dos 54 pacientes do G2, 27 (50%) eram do sexo feminino e 35 (64,8%) usavam HU. Evento de CVO foi observado em 26,4% pacientes do G1 e em 35,1% do G2, embora tal diferença não seja significativa. Em relação aos parâmetros hepáticos, observamos elevação de todas as variáveis no G2 em relação ao G1 [TGO (p < 0,0001), TGP (p = 0,0013), FA (p = 0,008), GGT (p = 0,004) e BI (p < 0,0001)]. O G2 apresentou menor hemoglobina (Hb) que o G1 (p = 0,0003). **Discussão:** A SS é uma doença que cursa com diversas complicações, elevando a morbidade e mortalidade desses pacientes. Alterações hepáticas são encontradas com frequência, podendo ter diferentes etiologias, sendo a causa principal ainda desconhecida. Tais alterações podem ser observadas em exames laboratoriais, clínicos e anatomopatológicos. No estudo citado (Feld et al., 2015), foi utilizado 0,44 como valor de corte para BD e pacientes com valores superiores apresentaram maior taxa de mortalidade (HR = 2,68). Além disso, o aumento da BD foi atribuído principalmente à hepatopatia. Em nosso estudo, a mediana de BD foi de 0,63, o que nos leva a inferir que nossa amostra incluiu pacientes mais graves. Pacientes do G2 apresentaram também maiores níveis de transaminases e enzimas canalculares, mostrando que estes apresentam perfil tanto de lesão hepática quanto de colestase. O G1 apresentou variáveis hepáticas próximas ao valor da normalidade e níveis de Hb mais elevados. Ao comparar a ocorrência de CVO nos dois grupos, não houve diferença significativa, o que pode ser atribuído ao número limitado de pacientes avaliados. **Conclusão:** Confirmamos a associação entre o valor de BD e a piora das variáveis hepáticas em pacientes com SS, conforme achados anteriores.

52. REDUÇÃO DE HEMOPEXINA CIRCULANTE NA HEMOGLOBINOPATIA SC OCORRE INDEPENDENTEMENTE DA GRAVIDADE DA HEMÓLISE

Vendrame F, Olops L, Saad STO, Costa FF, Fertrin KY

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: Na hemólise intravascular, a saturação da haptoglobina leva à oxidação da hemoglobina (Hb) e à liberação de heme livre, cujo principal ligante é a hemoexina (Hpx). Demonstrou-se, em camundongos falciformes, que o excesso de heme livre é capaz de causar vaso-oclusão reversível com Hpx, e em crianças com doença falciforme (DF) e adultos com beta-talassemia, estudos recentes encontraram níveis reduzidos de Hpx associados a níveis elevados de heme, sugerindo consumo da Hpx devido a hemólise crônica. No entanto, não há estudos em adultos com hemoglobinopatia SC (HbSC), uma forma de DF caracterizada por menor intensidade de hemólise e maior incidência de complicações como retinopatia proliferativa e osteonecrose do que outras doenças falciformes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi examinar os níveis de marcadores hemolíticos, heme e Hpx em amostras de pacientes com HbSC e comparar com indivíduos saudáveis (HbAA). **Métodos:** Quarenta pacientes com HbSC (idade 25-68 anos, 15 homens) e 40 controles HbAA (idade 18-66 anos, 28 homens) participaram deste estudo. Os critérios de exclusão fo-

ram: gravidez, outras causas de hemólise e transfusão ou crise álgica nos últimos 3 meses. Amostras de sangue venoso foram coletadas para hemograma completo, reticulócitos (Advia 2120, Siemens), medidas de níveis de lactato desidrogenase (LDH), bilirrubina (Roche Hitachi), heme (BioAssay Systems) e Hpx (Abcam). A análise estatística foi realizada com GraphPad Prism v.5 e os dados foram expressos como média ± desvio padrão. **Resultados:** Conforme esperado, LDH sérica, bilirrubina total e indireta e contagem de reticulócitos estavam aumentadas em pacientes com HbSC (p = 0,0001). Não foi encontrada diferença significativa nos níveis de heme total comparando HbSC e HbAA (35 ± 1,8 vs 39 ± 2,6 µM, respectivamente, p = 0,30), embora a concentração de Hpx sérica estivesse reduzida nos pacientes, HbSC vs HbAA (438 ± 259 vs 945 ± 323 µg/mL, p = 0,0001). Níveis de Hb foram mais altos no grupo HbAA quando comparados aos do grupo HbSC (15 ± 0,2 vs 12 ± 0,3 g/dL), mas, considerando critérios da Organização Mundial de Saúde de anemia para homens (Hb abaixo de 13 g/dL) e mulheres (Hb abaixo de 12 g/dL), 20 (50%) dos pacientes em nossa coorte HbSC não eram anêmicos, sendo portadores apenas de hemólise compensada. Estes pacientes não apresentaram diferenças significativas em relação aos anêmicos, com níveis similares de reticulócitos (232 ± 81 vs 208 ± 44 × 10³/µL; p = 0,3), LDH (492 ± 120 vs 451 ± 96 U/L; p = 0,3), Hpx (415 ± 283 vs 460 ± 241 ng/dL; p = 0,1) e heme total (38 ± 12 vs 34 ± 11 µM; p = 0,3), respectivamente. Também encontramos uma correlação negativa inesperada entre Hb e Hpx (r = -0,42, Pearson, p = 0,007). **Conclusões:** Apesar de a hipótese da redução de Hpx na fisiopatologia da DF estar associada a excesso de heme, nos pacientes com HbSC não encontramos aumento de heme circulante, nem diminuição da hemoglobina proporcional a essa redução, possivelmente devido à menor importância da hemólise intravascular. Nossos dados sugerem que os portadores de HbSC com hemólise compensada e com anemia franca são igualmente afetados pela hemólise crônica e que a liberação de Hb e heme livre em excesso provavelmente representam uma contribuição menor para a fisiopatologia dessa doença e de suas complicações.

53. RS2000999G>A ALLELE FREQUENCIES AND GENOTYPE DISTRIBUTION IN BRAZILIAN SICKLE CELL ANEMIA PATIENTSTonassé WV^a, Albuquerque DM^b, Domingos IF^c, Martins DAP^c, Araújo AS^d, Bezerra MAC^c, Costa FF^b, Sonati MF^a, Santos MNND^a^a Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil^b Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil^c Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil

Introduction: The main function of the haptoglobin (Hp) protein is to bind free hemoglobin released from erythrocytes during intravascular hemolysis and facilitate its removal from the bloodstream, preventing renal iron excretion and protecting vessels from its oxidative effects. Since hemolysis is an important mediator in vascular and hemolytic diseases such as Sickle Cell Anemia (SCA), Hp seems to be an important modulator in this disease. Rs2000999, a single-nucleotide variation located in the Hp-related protein (HPR) gene on human chromosome 16, has been identified as a strong genetic predictor of circulating Hp levels. This polymorphism is distributed unequally throughout the global population with 0.1729 of [A] and 0.8270 of [G] in the Ad Mixed American (AMR) population and 0.0545 of [A] and 0.9455 of [G] in the African (AFR) population. To the best of our knowledge, there are no studies on rs2000999 in the Brazilian population. **Aims:** The aim of this study was to determine the allele and genotype frequencies of rs2000999 in Brazilian SCA patients and compare them firstly with those found in healthy individuals from the same geographical region of the country (state of Pernambuco, northeastern region of Brazil) with the same ethnic origin (African descendants) and then with established frequencies. **Patients and methods:** The study groups consisted of unrelated adult SCA patients in steady state (n = 122) followed up at the Pernambuco Blood Center (HEMOPE) and adult healthy blood donors (n = 236). The study was approved by the local Research Ethics Committee. A predesigned TaqMan SNP genotyping assay (Assay ID C_11439054_10, Life Technologies, USA) was used for rs2000999 genotyping. Patients' and controls' data were compared by chi-square test, and P values ≤ 0.05 were accepted as

statistically significant. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was checked both in patients and controls by using the chi-square test. **Results:** The genotype frequencies found in the patient group were 0.0328 (AA), 0.2869 (AG) and 0.6803 (GG), resulting in allele frequencies of 0.1762 [A] and 0.8238 [G]. In the control group, we found 0.0127 (AA), 0.2966 (AG), 0.6907 (GG), 0.1610 [A] and 0.8390 [G]. There was no statistically significant difference between SCA patients and the healthy control groups studied ($P_{\text{genotype}} = 0.43$; $P_{\text{allele}} = 0.60$). The observed genotype frequencies conformed to the HWE, both in SCA patients and the controls ($\chi^2_{\text{SCA}} = 0.0173$; $\chi^2_{\text{control}} = 2.2582$, respectively). There were significant differences in rs2000999 allele frequencies between Brazilian and AFR populations ($P\text{-value} = 1.42 \times 10^{-16}$), contrary to those of the AMR population ($P\text{-value} = 0.73$). **Conclusions:** There was no significant difference in allele and genotype frequencies between SCA patients and the healthy control groups studied here. However, these results must be interpreted with caution as the sample size may not be representative of the Brazilian SCA population. This preliminary result would help to shed light on the association studies in SCA. **Funding:** FAPESP (2014/00984-3)/CNPq/CAPEs.

54. EVALUATION OF INTERLEUKIN-27 AND INTERLEUKIN-37 IN SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS AND THEIR EFFECT ON NEUTROPHILS AND MONOCYTES

Alagbe AE^a, Junior AS^a, Ruas LP^a, Tonassé WV^a, Domingos IF^b, Santana RM^b, Araújo AS^c, Bezerra MAC^b, Santos MNND^a, Blotta MHS^a

^a Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Centro de Biotecnologias, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^c Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil

Introduction and objective: Inflammation has been implicated in the pathogenesis of most complications seen in Sickle Cell Anemia (SCA) patients, and the longevity of SCA patients is dependent on the complications experienced. Interleukin-27 and interleukin-37 are recently described cytokines with potential anti-inflammatory effects in many chronic inflammatory disorders. This study aimed to evaluate serum levels of two newly discovered anti-inflammatory cytokines (IL-27 and IL-37) and some pro-inflammatory cytokines among Brazilian SCA patients that are hydroxyurea (HU)-naïve compared with hydroxyurea-treated patients and healthy controls (HbAA). Furthermore, we demonstrated the effect of IL-27, IL-37 and heme on *in vitro* secretion of IL-8 in human neutrophils and monocytes. **Methods:** This was a cross-sectional study of 82 SCA (35 HU-naïve HbSS and 47 HU-treated HbSS) patients in steady state and 49 HbAA individuals. Ethical Committees of both HEMOPE and UNICAMP, Campinas approved the study, and all patients gave informed consent. The clinical details of the patients were obtained by interview and from patients' records. The serum levels of IL-27, IL-37, TGF- β , TNF- α , IL-1 β , IL-6 and IL-8 were quantified by ELISA. For the second objective, neutrophils and monocytes were isolated from healthy controls, cultured separately without or with cytokines (IL-27 and IL-37) and heme (30 μ M). Using ELISA, the concentration of IL-8 in the supernatant was detected. **Results:** Serum levels of IL-27, IL-37, IL-1 β , IL-6 and IL-8 in HU-naïve SCA patients were significantly elevated compared to HbAA controls ($p < 0.05$ in each case and $p < 0.0001$ for IL-8). Except for serum IL-8, that was significantly higher in the HU-treated SCA compared to HbAA controls ($p < 0.001$), no other cytokines were not significantly different in both groups. IL-27 and IL-37 were positively correlated in both HU-naïve and hydroxyurea-treated HbSS patients ($r = 0.87$, $p < 0.0001$). *In vitro* IL-8 production by recombinant human IL-27 and IL-37 pre-treated neutrophils and monocytes were significantly inhibited despite addition of heme. IL-37 inhibited the secretion of IL-8 from neutrophils but not monocytes pretreated with heme. **Discussion and conclusions:** To the best of our literature search, this is the first report of elevated IL-27 and IL-37 in HU-naïve SCA patients. Consistent with other researchers, the study supports that the use of HU was not associated with significantly altered serum levels of anti- and pro-inflammatory cytokines. IL-27 and IL-37 may play a regulatory role on the pro-inflammatory pathways leading to decreased IL-8 secretion in both human neutrophils and monocytes before the sudden rise in heme concentration, as suggested by the *in vitro* studies. This role is probably sufficient to prevent further cellular or tissue damage but not potent

enough to prevent inflammation. Thus, IL-27 and IL-37 may be potential targets to ameliorate complications associated with elevated heme as seen in SCA and other hemolytic anemias. **Keywords:** Inflammation; Sickle cell anemia; IL-27; IL-37; Hydroxyurea; Heme; Immunotherapeutic.

55. FREQUÊNCIA DE ANTICORPO IRREGULAR EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME REGISTRADOS NO NÚCLEO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE SANTOS (SP)

Fares SM^a, Bonifácio AMD^b, Santos RMD^b, Junior LCGP^a, Vivia GK^a, Souza TA^a, Ferreira ECPM^a

^a Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Santos, SP, Brasil

^b Hemonúcleo de Santos, Santos, SP, Brasil

Introdução: A transfusão sanguínea em pacientes com anemia falciforme é extremamente necessária, porém expõe o paciente à aloimunização provocada pela sua exposição a diferentes antígenos eritrocitários, levando à produção de anticorpos irregulares específicos contra estes antígenos, o que torna o processo transfusional mais cauteloso na procura de uma bolsa compatível, podendo, no entanto, vir a causar uma reação hemolítica transfusional. **Objetivo:** O presente estudo teve como objetivo verificar a frequência de anticorpos irregulares nos pacientes com anemia falciforme registrados no Núcleo de Hematologia e Hemoterapia de Santos. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo através do levantamento das fichas transfusionais de 86 pacientes com anemia falciforme, verificando a ocorrência de anticorpos irregulares. **Resultados e discussão:** Dos 86 pacientes avaliados, 17 (19,77%) apresentaram anticorpos irregulares (PAI+), sendo que 11 (64,70%) eram do gênero feminino e 6 (35,30%) do gênero masculino. Dentre os pacientes aloimunizados, 4 (23,53%) apresentaram apenas anticorpos anti-E; 2 (11,76%) apresentaram anti-C e anti-D; 2 (11,76%) apresentaram anti-K; 2 (11,76%) apresentaram anti-Jk^a; 1 (5,88%) apresentou anti-D, anti-E e anti-C; 1 (5,88%) apresentou anti-D e anti-E; 1 (5,88%) apresentou anti-Jk^a e anti-Fy^a; 1 (5,88%) apresentou anti-Di^a; 1 (5,88%) apresentou dois anticorpos, anti-Jk^a e anti-Le^a; 1 (5,88%) apresentou anti-s, e 1 (5,88%) apresentou anti-E e anti-S. Dentre esses pacientes, apenas um apresentou autoanticorpo. Do total de pacientes estudados, todos tinham histórico transfusional, e 7 (41,18%) dos pacientes aloimunizados receberam mais de 40 transfusões, o que pode demonstrar que os pacientes politransfundidos têm maior probabilidade de desenvolver autoanticorpos isolados ou em combinação, autoanticorpos e anticorpos contra antígenos de baixa incidência. **Conclusão:** É de extrema importância a fenotipagem eritrocitária para doadores e receptores devido à identificação das diferenças fenotípicas entre doadores e receptores, com o intuito de evitar a aloimunização e aumentar a segurança transfusional.

56. QUANTIFICAÇÃO DE CÉLULAS F EM PACIENTES PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIA SC E S-TALASSEMIA

Pilotto NS, Leonardo DP, Lanaro C, Fertrin KY, Saad STO, Costa FF

Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A hemoglobinopatia SC (HbSC) se caracteriza pela interação entre HbS e a HbC, podendo resultar na polimerização de hemoglobinas, desidratação eritrocítica e formação de cristais intracelulares, levando a um processo hemolítico e aumento da viscosidade sanguínea. Na S β -talassemia (HbSB), a síntese de cadeias β é afetada, e ocorre predomínio de HbS na hemácia, o que caracteriza doença falciforme com evolução clínica de variável gravidade. A hemoglobina fetal (HbF) limita-se às células F, de número geneticamente determinado. Células com maiores concentrações de HbF têm uma sobrevivência maior e são menos propensas a sofrer com a polimerização da HbS ou com a formação de cristais provocada pela HbC. A HbF reduz a ocorrência de diversas complicações típicas das doenças falciformes, como eventos vaso-oclusivos e a síndrome torácica aguda. Assim, a elevação de seus níveis pode contribuir para melhorar o quadro clínico de pacientes SC ou S β tal. Algumas drogas, como a hidroxiureia (HU), mostram-se capazes de aumentar a síntese de HbF. **Objetivo:** Quantificar células F em amostras de pacientes SC e S β tal. **Casística e métodos:** O estudo envolveu pacientes portadores de hemoglobinopatia SC sem uso de HU ($n = 14$) e pacientes com S β tal ($n = 6$, sendo 3 S β *tal e 3 S β °tal) com e sem tratamento

com HU (n = 4, todos S β tal). A quantificação de células F foi feita a partir da fixação e permeabilização das células vermelhas, com posterior marcação intracelular utilizando anticorpo monoclonal anti-gama globina (citometria de fluxo). A concentração de HbF nas amostras dos pacientes com doença falciforme foi determinada por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC). **Resultados e discussão:** Após análise, verificamos que 35,7% dos pacientes SC (5/14) apresentavam HbF elevada (> 1%). A média de células F dos pacientes SC, S β sem uso de HU e S β em uso de HU foi de 7,273 $\pm$ 1,78; 12,64 $\pm$ 6,77 e 49,38 $\pm$ 7,20, respectivamente (p = 0,0017). A média de HbF nos pacientes SC, S β sem uso de HU e S β em uso de HU foi de 1,13 $\pm$ 0,29; 2,40 $\pm$ 1,27 e 15,30 $\pm$ 2,25, respectivamente (p = 0,001). Além disso, foi verificada uma correlação entre os níveis de células F e HbF apresentados pelos três grupos de pacientes (r^2 = 0,9302; p < 0,0001). **Conclusão:** A quantificação de células F representa uma alternativa interessante para avaliar a produção de HbF nas doenças falciformes, especialmente quando a HU é utilizada como terapêutica.

57. HEME OXYGENASE-1 GENE PROMOTER RS2071746A>T POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH INCREASED ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE IN BRAZILIAN SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS

Tonassé WV^a, Chinedu O^a, Faber EW^a, Albuquerque DM^b, Domingos IF^c, Araújo AS^d, Bezerra MAC^c, Costa FF^b, Sonati MF^a, Santos MNND^a

^a Laboratório de Hemoglobinopatias, Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^c Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil

Introduction: Renal complications (RC) are common in Sickle Cell Anemia (SCA). Heme oxygenase-1 (HO-1), an inducible isoform of HO, is the rate-limiting enzyme involved in intracellular heme catabolism. It was suggested that it has an anti-oxidative stress, anti-inflammatory effect and is an important protective enzyme in RC. Rs2071746A>T, a polymorphism located in the HMOX1 gene promoter region, may have a functional role in modulating heme oxygenase levels and, consequently, in RC. The aim of this study was to determine the prevalence of rs2071746A>T and investigate whether it is associated with the estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in SCA Brazilian patients. **Patients and methods:** Unrelated adult SCA patients in steady state (n = 79) followed up at the Pernambuco Blood Center-HEMOPE were compared to adult healthy blood donors (n = 165). A predesigned TaqMan SNP genotyping assay (Assay ID C_15869717_10, Life Technologies, USA) was used for rs2071746 genotyping. Chi-square test was used for comparison, and P values $\leq$ 0.05 were accepted as statistically significant. Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) was checked in both patients and controls. eGFR was calculated by the modification of diet in renal disease (MDRD) equation using the simplified four-variable MDRD formula: eGFR (mL/min/1.73 m²) = 175 x (Serum Creatinine in mg/dL)^{-1.154} x (age)^{-0.203} x 0.742 (if female). Mann-Whitney U test was used to evaluate the association of eGFR with the SNP. **Results:** The rs2071746 genotype frequencies were 0.23 (AA), 0.52 (AT) and 0.25 (TT) in the patient group and 0.30 (AA), 0.53 (AT) and 0.17 (TT) in the control group, with allele frequencies of 0.49 [A] and 0.51 [T] and (0.56 [A] and 0.44 [T]), respectively. There were no statistically significant differences between patients and controls (P_{genotype} = 0.18; P_{allele} = 0.11). The distribution of the genotypes was in accordance with the Hardy-Weinberg equilibrium, both in patients and controls (P_{SCA} = 0.82; P_{control} = 0.34, respectively). The eGFR in patients with TT genotype was significantly higher than in those with AA genotype (AA vs TT, Median: 141.7 and 161.5 mL/min/1.73 m², respectively, p = 0.02). **Conclusions:** Our results strongly suggest that rs2071746A>T polymorphism may actually influence the renal function of patients with SCA, being a possible genetic modulator of the renal complications observed in this disease. **Keywords:** Sickle Cell Anemia; Heme oxygenase-1; Genetic Polymorphism; Estimated Glomerular Filtration Rate. **Funding:** FAPESP (2014/00984-3)/CNPq/CAPEs.

58. DETERMINAÇÃO DE INTERVALO DE REFERÊNCIA PARA FRAGMENTAÇÃO DE CÉLULAS VERMELHAS (FRC) EM CONTADOR AUTOMÁTICO SYSMEX SÉRIE XN 9000

Martins MB, Chauffaille ML, Sandes AF, Gonales MV, Takihi IY, Miura TES, Ferreira TZ, Pestana MM, Fenzí DDA

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Hemácias fragmentadas (*fragmented red cells* – FRC) são um parâmetro de pesquisa de contadores hematológicos modernos que detecta e quantifica esquizócitos. Os esquizócitos são hemácias fragmentadas por trauma na microvasculatura. Os últimos aparelhos automatizados para contagem de células sanguíneas, fabricados pela Sysmex e Siemens, fornecem esse parâmetro. Contudo, ele necessita de mais estudos para o diagnóstico de anemias hemolíticas microangiopáticas, mesmo que seu valor clínico pareça ser promissor. O objetivo desse trabalho é determinar o intervalo de referência (IR) deste novo parâmetro para ser utilizado na rotina laboratorial. **Material e métodos:** O presente estudo avaliou 1.158 amostras de sangue periférico normais de pacientes com idade entre 1 ano a 92 anos (528 do sexo feminino e 630 do sexo masculino), no período de 1/1/2017 a 11/7/2017. A definição de normalidade foi a presença de todos os dados hematimétricos dentro dos valores de referências. **Resultados e discussão:** A média $\pm$ DP de FRC foi 0,016 $\pm$ 0,069% (0,00076 $\pm$ 0,00315) e a mediana foi 0% (0,00000) [intervalo de confiança de 90% da média: 0,16 a 0,25% (0,0071 a 0,0122)]. Baseado nestes dados, o valor de referência normal sugerido é $\leq$ 0,25% ($\leq$ 0,0122). Em relação aos parâmetros de IR referentes a FRC, os resultados obtidos estão de acordo com estudo similar realizado em Villepinte, França (LESEVE et al; 2015), demonstrando o excelente desempenho deste parâmetro, mesmo em equipamentos e população diferentes. **Conclusão:** A detecção e quantificação de esquizócitos por contadores hematológicos automatizados através do parâmetro FRC é uma ferramenta promissora para o refinamento da realização do hemograma na rotina laboratorial. Essa ferramenta, uma vez que permite a geração de um novo alerta para confecção de esfregaços de sangue periférico, auxilia os analistas de laboratório na detecção de esquizócitos, um achado de suma importância para avaliação diagnóstica de anemias. Os resultados obtidos devem ser utilizados com ressalvas, pois respeitam características próprias de instrumentação e população atendida.

59. MANUAL DE CONSULTA AMBULATORIAL PARA ACOMPANHAMENTO NUTRICIONAL DE ADULTOS COM DOENÇA HEMATOLÓGICA

Cordovil K^a, Meirelles BF^b, Santos JSGD^b, Marins LB^c, Cardozo AB^b, Marzullo J^b, Lanziani R^a, Hiaut M^a, Souza MB^a

^a Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade Veiga de Almeida (UVA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

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

Objetivos: A primeira consulta de Nutrição (PCN) desenvolvida no Ambulatório de Nutrição do Hemorio tem como finalidade um direcionamento investigativo focado na intervenção nutricional às necessidades de alimentação e nutrição de indivíduos com doença hematológica (DH). Manuais são considerados ferramentas importantes na assistência e gestão de serviços, respaldados em evidências científicas e elaborados por profissionais experientes e especialistas na área, que servem para orientar fluxos, condutas e procedimentos clínicos dos profissionais de saúde. O objetivo deste trabalho foi, portanto, descrever o processo de construção de um Manual de Consulta Ambulatorial de Nutrição (MCAN) a ser utilizada pelo nutricionista clínico para a consulta de primeira vez dos pacientes em um Centro de Referência em Hematologia no Rio de Janeiro. **Materiais e métodos:** A construção do Manual foi realizada de agosto de 2015 a novembro de 2016. O MCAN teve como base a consulta de manuais técnicos e científicos considerando os aspectos nutricionais voltados para o acompanhamento nutricional do paciente adulto com DH, respeitando os aspectos normativos da instituição. **Resultados:** Procedimentos básicos: data/horário de atendimento; tipo de consulta; doença hematológica de base; comorbidades; estado nutricional; idade. Presença de alergias/intolerâncias alimentares: sinais e sintomas ocorridos ao ingerir determinado alimento alergênico ou intolerante. Medicamentos em uso: fármacos utilizados pelo paciente e as possíveis interações com os nutrientes. Alterações do trato digestório: presença de episódios de disfagia/

odinofagia; xerostomia/mucosite; anorexia; náuseas/vômitos; constipação intestinal/diarreia; entre outros. Picamálacia: ingestão (atual e passada) de substâncias não comestíveis (tijolo, pasta de dente, terra, etc.). Dados socioeconômicos e estilo de vida: prática de exercício físico, consumo de drogas lícitas e ilícitas; ocupação principal; situação socioeconômica e inserção em programas sociais. Avaliação antropométrica: mensuração da massa corporal, estatura, índice de massa corporal, circunferência da cintura e panturrilha e das reservas corporais. Avaliação do consumo alimentar: utilização de dois métodos de inquérito alimentar (consumo habitual e anamnese com frequência alimentar). Avaliação semiológica: sinais e sintomas associados à desnutrição e às possíveis carências de micronutrientes. Avaliação laboratorial (bioquímica): exames que possam mostrar interferência no quadro nutricional do paciente. Conduta nutricional: procedimento onde a intervenção nutricional e a prescrição dietética são realizadas através das orientações nutricionais, planejamento da terapêutica nutricional e o oferecimento/orientação através de materiais educativos aos pacientes assistidos. **Discussão:** O MCAN é instrumento facilitador da integração e orientação dos profissionais, assim como auxilia na operacionalização do serviço. Ele apresenta 10 etapas investigativas que auxiliam o nutricionista clínico na conduta nutricional, permitindo um planejamento terapêutico nutricional dos pacientes assistidos no ambulatório. **Conclusão:** Todas as etapas representam bases indispensáveis para que o nutricionista clínico do Hemorio venha a consultar e realizar intervenções adequadas no início do tratamento nutricional de indivíduos adultos com doença hematológica.

60. ÚLCERA DE PERNA NA DOENÇA FALCIFORME: ASPECTOS NUTRICIONAIS

Santos JSGD^a, Meirelles BF^a, Marins LB^b, Matos AGS^c, Cordovil K^c

^a Universidade Veiga de Almeida (UVA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

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

^c Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Esse trabalho teve como objetivo descrever os possíveis efeitos da suplementação de nutrientes na cicatrização da úlcera de perna (UP) em pessoas com doença falciforme (DF) na literatura vigente. **Metodologia:** Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica. A identificação dos artigos foi feita através da busca bibliográfica nos bancos de dados informatizados Scielo, LILACS e PubMed, em abril e maio de 2017. Os descritores utilizados na identificação dos artigos em português foram: doença falciforme e úlcera de perna; nutrição e cicatrização de feridas; vitaminas e cicatrização; minerais e cicatrização; e suas traduções para a língua inglesa. **Resultados:** O total de artigos identificados na base de dados PubMed, Scielo e LILACS, referentes ao descritor “doença falciforme e úlcera de perna” foram 69, 196 e 10, respectivamente. A maioria dos artigos encontrados eram referentes aos cuidados da enfermagem e as características epidemiológicas, clínicas, fisiopatológicas e sociais do paciente com UP na doença falciforme. Foram excluídos todos os artigos referentes a úlceras, tais como as por pressão. Foram selecionados 15 artigos referentes à nutrição e cicatrização. Não foram encontrados artigos que relacionassem o manejo nutricional no paciente com úlcera de perna. **Discussão:** A cicatrização da ferida é um estado hipermetabólico, necessitando de um aumento dos requerimentos de energia, proteína, micronutrientes selecionados e um aumento na exigência de arginina e glutamina. A arginina tem papel importante nas sínteses de prolina (síntese de colágeno) e de poliaminas (mediador de crescimento e proliferação celular) e é um substrato intracelular para a síntese de óxido nítrico (NO) pelos macrófagos, apresentando função bactericida. Na revisão de Bakshi & Morris (2016), foi relatado que na DF existe uma baixa disponibilidade da arginina, o que estaria associada, por exemplo, à disfunção endotelial e a um maior risco de desenvolvimento de úlceras de perna. A glutamina participa como substrato da neoglicogênese, fornecendo energia para as células inflamatórias. Além disso, alguns dos metabólitos finais da glutamina, tais como a hidroxiprolina e glutatona, fazem parte da estruturação da molécula do colágeno. As vitaminas e minerais atuam como cofatores de diversas enzimas no processo de cicatrização. A vitamina A estimula os fibroblastos que, por sua vez, aumenta a síntese de colágeno. A vitamina C atua na cicatrização das feridas por meio da hidroxilação de resíduos de prolina e de lisina em pró-colágeno, o que é vital para a resistência e estabilidade das fibras de colágeno. A vitamina E tem função antioxidante, atuando na proteção celular. O zinco é o ele-

mento traço mais importante na cicatrização, pois estimula a proliferação de fibroblastos e a síntese proteica. O selênio é necessário para a atividade antioxidante da enzima glutatona peroxidase, que é responsável pelo controle da inflamação da ferida. O cobre associa-se com a vitamina C para polimerizar o colágeno. São necessários mais estudos que comprovem a eficácia da suplementação de nutrientes nos de pacientes com úlceras de perna falcêmicas. **Conclusão:** A sugestão de realizar suplementação em pessoas com úlcera de perna como complicação da DF deve ser considerada, visto que as necessidades desses indivíduos estão aumentadas e estes nutrientes são necessários como substrato para a reparação e regeneração tecidual.

61. IMPACTO DO USO DA HIDROXIUREIA (HU) NA QUALIDADE DE VIDA DOS PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME (DF) ACOMPANHADOS NO HEMOCENTRO DO ESPÍRITO SANTO (HEMOES)

Freitas PA, Silva LAL, Santos MDD

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

Objetivo: Avaliar se houve melhora na qualidade de vida desses pacientes, a partir de uma comparação quanto à intensidade e número de crises algícas, número de internações por crises algícas e qualidade de vida antes e após a introdução da HU, bem como a presença de efeitos colaterais, visto que as crises algícas são importantes fatores limitantes da qualidade de vida do paciente com doença falciforme e que a HU é considerada a terapia farmacológica de maior sucesso para esses pacientes. **Material e metodologia:** Foram analisados 222 prontuários de pacientes com diagnóstico de DF do Hemoes. Posteriormente, realizou-se entrevista via telefone com os pacientes que fazem uso da HU para a aplicação de um questionário de qualidade de vida. **Resultados:** Nos casos analisados, no presente estudo, detectou-se que passou de 19,43% para 77,77% a porcentagem de pacientes que passaram a classificar a intensidade das crises algícas como ausente ou de leve intensidade; de 5,5% para 66,66% a porcentagem de pacientes que não tiveram nenhuma ou no máximo duas crises ao ano; de 22,21% para 83,32% a porcentagem de pacientes que não necessitaram de internação ou internaram no máximo duas vezes ao ano, sendo que destes 76,66% nunca mais sofreram internação. Quanto aos efeitos colaterais, 61,53% não relataram e dentre os relatados estão queda de cabelo, enjoo e outras manifestações gastrointestinais não especificadas. Quanto à qualidade de vida, 86,11% classificaram como muito melhor após a introdução da hidroxiureia. **Discussão:** O uso de HU possibilita de fato a melhoria da qualidade de vida na população-alvo, percebida através das respostas obtidas na aplicação do questionário de qualidade de vida. Estes dados são corroborados por dados já demonstrados na literatura, e agora temos dados de nossa população. Problemas como adesão, acesso e efeitos colaterais não foram considerados limitantes para o uso da HU. Dentre as variáveis questionadas, a melhora na qualidade de vida foi a mais relevante, em termos quantitativos. **Conclusão:** Os resultados desse estudo demonstraram uma grande melhoria na qualidade de vida do paciente com DF, após a introdução da HU, com redução na intensidade, na frequência e no número de internações devido as crises algícas além de uma excelente tolerabilidade à medicação.

62. MARCADOR GENÉTICO DE HEMÓLISE NAS ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Nascimento PPD^a, Torres LS^a, Silva DGH^a, Okumura JV^a, Belini-Junior E^b, Tambones IL^a, Lobo CLC^c, Bonini-Domingos CR^a

^a Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Três Lagoas, MS, Brasil

^c Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

As anemias hemolíticas são doenças caracterizadas pelo rompimento e destruição anormal dos eritrócitos. No Brasil, duas dessas se destacam para saúde pública: a anemia falciforme (AF – Hb SS, HBB:c.20^a > T, rs334), uma anemia hemolítica hereditária de clínica grave caracterizada por sua heterogeneidade e complexidade fenotípica; e a malária vivax (m. vivax), uma anemia hemolítica adquirida causada pelo protozoário *Plasmodium vivax*, com casos incomuns de agravamento clínico. A hemó-

lise, recorrente nessas doenças, tem sido sugerida como fator de risco, seja na sua forma crônica e agravamento clínico na AF ou na forma aguda e estabelecimento de anemia nos casos graves de m. vivax. Fatores genéticos influenciadores no perfil hemolítico dos indivíduos nessas doenças já são conhecidos como os haplótipos beta S-globina, a co-herança com alfa-talassemia e Hb F na AF e a deficiência da enzima G6PD na malária. Entretanto, variantes genéticas de genes relacionados com eventos fisiológicos que resultam em aspectos clínicos também têm sido foco de estudos atuais. Nesse cenário, o polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) rs7203560 (T/G) do gene *NPRL3* foi relacionado com a diminuição da hemólise em indivíduos com AF. Sendo assim, nosso objetivo foi avaliar a associação entre o SNP rs7203560 e o perfil hemolítico em indivíduos com AF e m. vivax. Para isso, foram avaliadas 76 pessoas com AF (Bantu/Bantu), em estado estacionário da doença e que não faziam uso de hidroxiureia (Hu); e 41 indivíduos com diagnóstico de m. vivax. Para estabelecer o perfil hemolítico, foram avaliados os parâmetros laboratoriais de hemólise, como a contagem de reticulócitos absolutos (Ret. Abs), as enzimas lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST), os níveis de bilirrubina indireta (BI) e a quantificação de hemoglobina (Hb) livre por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA). A associação entre os genótipos e os parâmetros de hemólise foi realizada por regressão múltipla univariada (GLM), seguida de post hoc de Tukey, considerando idade e Hb F como variáveis preditoras e assumindo $p < 0,05$ como significativo. Diferenças significativas entre parâmetros laboratoriais e os genótipos (GG/GT versus TT) foram observadas nos indivíduos com AF (Ret. Abs $p < 0,001$; LDH $p < 0,001$; AST $p = 0,003$; BI $p = 0,004$), mas não para os níveis de Hb livre ($p = 0,06$). Nesse grupo, o SNP foi responsável por 26% (Wilk λ : 0,26; F: 5,52; p -valor $< 0,001$) da variação do perfil hemolítico, sugerindo a participação dessa variante genética, mesmo que com efeito somatório, na ocorrência de hemólise. Nos indivíduos com malária, a relação entre o SNP e o perfil hemolítico não foi observada. Estudos já sugeriram a participação desse SNP na expressão do gene *HBA* devido a ocorrência de desequilíbrio de ligação dessa variante com regiões reguladoras do cluster da alfa globina. Além disso, análises *in silico* revelaram a presença de sítios de ligação de fatores de transcrição envolvidos com respostas hematopoiéticas e de expressão das globinas quando na presença do alelo selvagem. Na busca por marcadores e moduladores genéticos para auxiliar na individualização de tratamentos e prognósticos clínicos, essa variante genética merece ser considerada em futuros estudos.

63. RASTREAMENTO DE SÍTIOS DE FATORES DE TRANSCRIÇÃO ASSOCIADOS AO POLIMORFISMO DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO RS7203560 DO GENE *NPRL3*

Tambones IL^a, Nascimento PPD^a, Venancio LPR^b, Bonini-Domingos CR^a

^a Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Universidade Federal do Oeste da Bahia (UFOB), Barreiras, BA, Brasil

A anemia falciforme (AF), caracterizada pela mutação em homozigose no gene da beta globina, é uma das formas mais graves da doença falciforme e apresenta grande diversidade clínica. Dentre os principais processos fisiopatológicos que desencadeiam suas condições clínicas, destaca-se a hemólise, fundamental no estabelecimento de quadros clínicos de maior gravidade. Variantes genéticas, como polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), que possam desempenhar papel de marcadores genéticos, têm sido foco de estudos. Com relação à hemólise, já foi observado a associação do SNP rs7203560, situado no 1º íntron do gene *NPRL3* (16p13.3), a menores índices hemolíticos em indivíduos com AF. O papel protetor dessa variante estaria relacionado com sua influência na expressão dos genes da alfa-globina (*HBA₁* e *HBA₂*), uma vez que o SNP rs7203560 (T/G) possui desequilíbrio de ligação com elementos regulatórios dos *HBA*, também localizados nas regiões intrônicas do gene. Este estudo objetivou rastrear sítios de ligações de fatores de transcrição (FTs) presentes no sítio do SNP. O rastreamento dos TFs foi realizado por meio de análises *in silico* pelos métodos *footprinting* filogenético, através da ferramenta VISTA tools (programa rVISTA associado ao banco de motivos TRANSFAC). Foram utilizadas as sequências do gene *NPRL3*, obtidas a partir do banco de dados NCBI, de *Homo sapiens* (NG_029669.1) e de espécies representantes do grupo de símios antropomorfos: *Pan troglodytes* (NC_006483.4), *Pongo abelii* (NC_012607.1), *Macaca mulatta* (NC_027912.1) e *Gorilla gorilla* (NC_018440.1). Nossas análises revelaram a presença de 80 sítios de ligação de TFs, na presença do alelo selvagem (T). Entre os FTs observados, 6

nos chamaram atenção pela relação com aspectos hematopoiéticos e de expressão dos HBAs, sendo eles: *Ecotropic viral integration site 1*; *Kruppel like factor 1*; *signal transducer and activator of transcription 1* e 3; *SMAD Family member 1* e; *YY1 factor transcriptional*. Este último destaca-se por seu papel controlador da expressão dos HBAs em mamíferos menos derivados, no qual foi registrado atuar formando um promotor estendido na região do sítio de ligação deste fator no HBA. A definição desses sítios de ligação é mais uma evidência que nos permite sugerir a relação do SNP no perfil hemolítico, o qual pode estar associado com a participação dessa variante na expressão dos genes HBAs. A caracterização e contribuição dos possíveis FTs na modulação genética em vista de suas funções relacionadas merece ser considerada em estudos futuros para estabelecimento do SNP aqui avaliado como marcador genético em doenças hemolíticas.

64. CARACTERIZAÇÃO DO PERFIL HEMOGLOBÍNICO E AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS EM INDIVÍDUOS COM MALÁRIA VIVAX

Nascimento PPD^a, Orlandini LC^a, Machado RLD^b, Bonini-Domingos CR^a

^a Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Instituto Evandro Chagas (IEC), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Ministério da Saúde (MS), Belém, PA, Brasil

Parasitose relacionada com as maiores causas de morbidade e mortalidade em países tropicais e subtropicais, a malária humana é uma das doenças negligenciadas mais importantes em todo mundo. Apesar de a incidência da doença ter diminuído globalmente em 21% entre as populações de risco, o Brasil é responsável por quase metade dos casos da América Latina, com 99,8% dos casos restritos à região Amazônica e prevalência (85%) de infecção por *Plasmodium vivax* (*P. vivax*). Na última década, um padrão incomum de complicações clínicas e mortalidade nos casos de infecção por *P. vivax* em áreas endêmicas tem desencadeado a busca por fatores relacionados ao agravamento clínico, em especial quanto ao estabelecimento de anemia grave. Em meio aos fatores genéticos, as hemoglobinopatias parecem desempenhar efeito protetor nos casos de malária, em especial os de *P. falciparum*. Entretanto, o agravamento dos casos clínicos de m. vivax sugere a importância da caracterização genética desses indivíduos. Nosso objetivo foi avaliar e caracterizar o perfil hemoglobínico e laboratorial de indivíduos com diagnóstico de malária vivax residentes na região Norte do Brasil. Para isso, foram avaliadas 163 amostras de sangue total de indivíduos do município de Itaituba (PA). Após confirmação para infecção por *P. vivax*, o perfil hemoglobínico foi realizado por meio dos testes eletroforéticos em pH alcalino (pH 8,2) e ácido (pH, 6,4) e cromatografia de troca iônica por HPLC (Trinity Biotech – Ultra2; Kit Resolution). As amostras sugestivas de hemoglobinas anormais foram submetidas à extração de DNA por meio da metodologia de *salting-out* e análises moleculares (PCR-RFLP e GAP-PCR) para confirmação do diagnóstico. Dentre as amostras avaliadas, 153 (93,9%) indivíduos apresentaram perfil hemoglobínico normal (Hb AA) e 10 (6,1%) apresentaram hemoglobinas anormais, sendo 5 (50%) indivíduos confirmados genótipo heterozigoto para o alelo S, ou seja, traço falciforme (Hb AS); 1 (10%) indivíduo confirmado para persistência hereditária de hemoglobina fetal do tipo 1 (PHHF-1) e quatro (40%) indivíduos com suspeita de alfa-talassemia. A análise dos dados hematimétricos e bioquímicos (enzima aspartato aminotransferase – AST e bilirrubina indireta – BI) não mostraram diferenças significativas entre os indivíduos com padrão de hemoglobina normal e traço falciforme. Entretanto, a enzima AST, utilizada como marcador indireto de hemólise, esteve elevada entre os indivíduos HbAS. Considerando que o tempo de vida de um eritrócito falcizado é inferior ao de um eritrócito normal, os maiores valores de AST para esse grupo podem ser consequentes da maior taxa de lise eritrocitária. Com o menor sucesso da manutenção e progressão do ciclo de vida do parasito no eritrócito, é possível sugerirmos um prejuízo na efetividade da infecção parasitária, conferindo um efeito protetor ao hospedeiro. A coexistência de hemoglobinas alteradas é clara e frequente nas áreas endêmicas, além de ser sugerido como fator protetor refletindo uma clínica mais leve. Estudos de caracterização do perfil hemoglobínico de pessoas com malária no Brasil, pode auxiliar em futuras implementações de políticas de rastreamento de hemoglobinopatias entre os testes de diagnóstico para malária, além de auxiliar no entendimento da fisiopatologia dessa parasitose de biologia singular.

65. ANÁLISE DAS CLASSES DE ANTICORPOS E CRITÉRIOS LABORATORIAIS DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Frana NDG, Pintão MCT, Souza EMR, Lavelle NC, Zillig SAM

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As anemias hemolíticas autoimunes (AHA) caracterizam-se pela presença de autoanticorpos que se ligam à membrana eritrocitária e promovem destruição celular, com diminuição da sobrevivência das hemácias com acúmulo de produtos do catabolismo de hemoglobina e aumento da eritropoiese. Laboratorialmente, os anticorpos são evidenciados pelo teste da antiglobulina direto (TAD ou Coombs direto) e podem ser de classe IgG, IgM ou IgA, além de frações do sistema complemento, determinados pelo TAD monoespecífico. Na série vermelha pode haver anemia normo ou macrocítica, esferocitose e anisocitose e reticulócitos aumentados, além da elevação da desidrogenase láctica (DHL). **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi analisar a importância da identificação das classes de autoanticorpos antieritrocitários e sua associação com critérios laboratoriais de AHA através da análise retrospectiva de um banco de dados de um laboratório de análises clínicas. **Material e métodos:** Realizamos levantamento retrospectivo dos dados de janeiro de 2016 a junho de 2017 de pacientes que realizaram TAD monoespecífico e, quando disponível, foram analisados os resultados de hemoglobina, reticulócitos e DHL. O TAD foi realizado pela metodologia gel-teste monoespecífico (DC-screening I – IgG, IgA, IgM, C3d, C3c, CTL Bio-Rad), e os resultados dos demais testes foram interpretados como normais ou alterados de acordo com os valores de referência para idade e sexo. **Resultados:** Foram analisados 462 casos, dos quais 144 realizaram exames complementares. Do total de TADs realizados, 297 foram positivos apenas para a classe IgG, 75 apenas para frações do complemento e 2 apenas para IgM. Nos demais casos foi detectada associação de anticorpos, sendo aquelas com IgG as mais frequentes. Associações de IgG e frações do complemento: 59 casos; IgG, IgM e complemento: 13 casos; IgG e IgA: 5 casos; IgG, IgA, IgM e complemento: 3 casos; e IgG, IgA e complemento: 2 casos. A associação de IgM e frações do sistema complemento foi detectada em 6 casos. A análise dos resultados dos testes adicionais para avaliar a presença de sinais laboratoriais de hemólise evidenciou elevação do DHL e reticulócitos em 23 dos 144 casos, sendo todos IgG e/ou complemento positivo. Outros 65 casos apresentavam apenas reticulócitos aumentados (55) ou DHL aumentado e os demais (56) não apresentavam evidências laboratoriais de hemólise. **Discussão:** O TAD positivo pode indicar a presença de autoanticorpos ou aloanticorpos ou, anticorpo materno transferido a feto (DHPN), porém os resultados de TAD positivos isolados não significam que o indivíduo esteja apresentando sinais clínicos e laboratoriais de hemólise, como podemos observar em nossos 56 casos sem evidência de hemólise. A distribuição das subclasses de imunoglobulinas e complemento encontrada em nossa casuística foi semelhante à literatura, que mostra predomínio de IgG associada a complemento (aproximadamente 70%), seguido de IgG isolado (20%) e frações do complemento isolados (10%). Raros são os casos de IgM e IgA. **Conclusão:** Este estudo evidencia a relevância da análise conjunta dos critérios laboratoriais para a identificação das anemias causadas por autoanticorpos, incluindo a identificação da classe do anticorpo e análise de exames complementares para assim determinar a gravidade da doença.

66. EFEITOS DA SUSPENSÃO TEMPORÁRIA DO TRATAMENTO COM HIDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE HEMOGLOBINOPATIAS DO HEMOCENTRO REGIONAL DE SOBRAL (CEARÁ)

Araújo AK^a, Pinto VPT^b, Pinheiro AMR^a, Almeida JMMF^c, Oliveira SC^c, Brito ILP^b, Araújo LF^c, Oliveira MA^a, Rangel RLP^b, Vasconcelos MA^a

^a Hemocentro Regional de Sobral (HRS), Sobral, CE, Brasil

^b Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, CE, Brasil

^c Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Doença falciforme (DF) é um termo genérico que engloba um grupo de anemias hemolíticas hereditárias caracterizadas pela alteração estrutural na cadeia beta-globina levando à produção de uma hemoglobina anormal denominada HbS. A anemia falciforme (AF) é a forma mais grave da DF. É uma doença hereditária autossômica recessiva que ocorre em indivíduos homozigotos (HbSS). Nas últimas décadas, a melhora na sobrevivência de portadores desta doença é vivenciada com a introdução de medidas preventivas como o uso precoce da hidroxiureia (HU). A HU tem sido utilizada

por sua ação de elevar os níveis de hemoglobina fetal, reduzir a frequência de episódios dolorosos e ação antioxidante. Problemas relacionados ao desabastecimento da HU nas farmácias dos hemocentros brasileiros comprometeram o tratamento dos pacientes com doenças falciformes durante 9 meses. Neste estudo, descrevemos os efeitos clínicos e laboratoriais da interrupção involuntária do tratamento com HU em 30 pacientes portadores de AF acompanhados no Hemocentro Regional de Sobral (CE). Estes pacientes estavam em uso terapêutico de HU conforme protocolo preconizado pelo MS e suspenderam o tratamento involuntariamente por 9 meses. Para tanto, foram avaliados dois períodos: 1 – durante 9 meses de interrupção involuntária do tratamento com HU (abril/2015 a janeiro/2016) e 2 – durante 9 meses após o reinício do tratamento com HU (março/2016 a dezembro/2016). Neste estudo, a idade da amostra variou de 7 a 47 anos, com média de 22,23 anos ($\pm 9,9$), a maioria do gênero masculino (56,7%). Nas variáveis hematológicas, observou-se, no período 1, redução do volume corpuscular médio (MCV), da hemoglobina e do hematócrito e aumento da contagem global de leucócitos, reticulócitos e plaquetas. Neste mesmo período, também foi constatada redução da saturação de oxigênio e aumento significativo do número de hemotransfusões, de crises algícas, infecções e internações hospitalares, bem como um óbito. Neste estudo, constatamos que a interrupção da HU resultou no agravamento do estado geral de saúde da maioria dos pacientes, com repercussão direta nas crises algícas, principal causa de internação, infecções, síndrome torácica aguda e inclusive um óbito. O acesso universal às modalidades terapêuticas disponíveis a todos os portadores de doenças falciformes ainda é um grande desafio em nosso país.

67. POLIMORFISMOS NOS GENES NOS1 (RS816361) E NOS2A (RS1137933) EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME NO ESTADO DO PARÁ

Medeiros CFP^a, Alves ACBFH^a, Moreira MJ^a, Marques JVR^a, Silva ANLM^a, Trindade SMS^b, Cardoso MDSO^b, Carvalhaes FAL^a, Cardoso-Costa GL^a, Guerreiro JF^a

^a Laboratório de Genética Humana e Médica, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil
^b Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), Belém, PA, Brasil

Os objetivos deste trabalho são investigar polimorfismos nos genes NOS1 (rs816361) e NOS2A (rs1137933) e possíveis associações com elevação dos níveis de hemoglobina fetal e diminuição da gravidade clínica nos pacientes com anemia falciforme do estado do Pará. Foram estudados 238 pacientes com anemia falciforme atendidos na Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do estado do Pará (Hemopa). O levantamento clínico desses pacientes foi feito em nível de prontuário, incluindo histórico das manifestações clínicas, evolução e condutas terapêuticas adotadas para cada paciente. De cada indivíduo foram obtidos 5 mL de sangue periférico em sistema de coleta a vácuo, utilizando EDTA como anticoagulante. Os níveis de HbF foram dosados por método de HPLC (cromatografia líquida de alta performance), seguindo protocolo descrito pelo fabricante, utilizando-se o equipamento D10 (BioRad). A extração de DNA foi feita segundo método descrito por Old & Higgs (1993) com algumas modificações. A genotipagem para todos os fatores genéticos investigados no projeto ocorreram por PCR em tempo real, pelo sistema TaqMan[®], utilizando o aparelho 7500 real time PCR da Applied BioSystems. A análise estatística foi feita por simples contagem para a determinação das frequências genotípicas e alélicas dos polimorfismos investigados, e foi feito o teste do qui-quadrado para saber se tais frequências estavam dentro do esperado para esta população e uma análise multivariada foi feita para relacionar fatores clínicos e/ou laboratoriais com fatores genéticos investigados. No gene NOS1 (rs816361) a frequência do alelo mutante (G) foi 0,52. As frequências genotípicas foram CG 0,95 e GG 0,05. Para o gene NOS2 (rs1137933), a frequência do alelo mutante (A) foi de 0,13, e as frequências genotípicas foram GG 0,74, GA 0,25 e AA 0,008. Em relação ao teste do qui-quadrado, para as amostras do gene NOS1 (rs816361) o qui-quadrado apresentou p significativo em relação à frequência genotípica esperada para esta população, já o gene NOS2 (rs1137933) não apresentou resultado estatisticamente significativo. Não foi observada associação entre os níveis de HbF e os SNPs investigados. Esses genes têm sido fortemente associados ao metabolismo do óxido nítrico, sendo indiretamente associado a variações do aumento dos níveis de HbF. Futuras análises estarão sendo realizadas em relação às manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes e associação dessas com os polimorfismos investigados, tanto de maneira isolada

quanto na forma de combinações genotípicas na tentativa de testar mais fortemente a relação desses polimorfismos.

68. HEMÓLISE DO PERCUSSIONISTA E DEFICIÊNCIA DE G6PD ASSOCIADA À INJÚRIA RENAL AGUDA: RELATO DE CASO

Goveia L^{a,b}, Valviesse V^{a,b}, Barbosa P^{a,b}, Madureira EL^{a,b}, Machado LV^{a,b}, Azevedo LRS^a, Pacheco A^a, Nucci M^{a,b}

^a Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: A hemólise por trauma mecânico é descrita desde 1881 por Fleischer como hemoglobinúria da marcha. Em 2011, Vavused e cols. introduziram o termo “hemólise do percussionista” para descrever a hemólise relacionada ao esforço com os membros superiores. Apesar da transitoriedade, pode evoluir para insuficiência renal aguda (IRA). O objetivo deste estudo é descrever um caso de hemólise em percussionista após sessão de percussão, com IRA, necessidade dialítica e deficiência de G6PD associada.

Material e métodos: Relata-se caso de percussionista que apresentou hemólise intravascular, hemoglobinúria e uremia após executar percussão.

Resultados: Homem, 23 anos, previamente hígido, percussionista, relatava episódios prévios transitórios de urina escura e náuseas após tocar percussão (atabaque). Três dias antes da admissão, após ter tocado percussão por cerca de duas horas, apresentou recidiva dos sintomas e epigastralgia. Estava desidratado, icterício e com dor à palpação no epigástrico, sem sinais de irritação peritoneal. Exames complementares mostraram hemoglobinúria, ausência de anemia, aumento de escórias nitrogenadas, com ureia de 147 mg/dL, creatinina 11,7 mg/dL, bilirrubina total 2,4 mg/dL, com bilirrubina indireta 2,1 mg/dL e LDH 1,490 U/dL. Foi submetido a uma sessão de hemodiálise, com recuperação da função renal. Evoluiu com anemia progressiva, com hemoglobina de Hb 7,8 g/dL. Durante a internação, apresentou melhora clínica significativa. Para exclusão de outros diagnósticos diferenciais, realizou-se teste da antiglobulina direta, citometria de fluxo para pesquisa de hemoglobinúria paroxística noturna, que foram negativos, e eletroforese de hemoglobina, que foi normal. A pesquisa da atividade da enzima G6PD mostrou deficiência da enzima. **Discussão:** Descobrimos a associação de deficiência de G6PD com a hemólise do percussionista, associada à uremia aguda. A hemólise intravascular foi confirmada com a presença de marcadores de hemólise associados à hemoglobinúria e insuficiência renal. Enzimas musculares foram dosadas com resultado discretamente aumentado, o que pôde excluir rabdomiólise. O pigmento heme oriundo da hemoglobinúria foi o provável responsável pela IRA. Tal lesão ocorre por três possíveis mecanismos: obstrução tubular, injúria direta ao túbulo contornado proximal e vasoconstrição com redução do fluxo sanguíneo para a medula renal. Há, pelo menos, outros 8 relatos de associação de hemólise por trauma mecânico com IRA, dois com necessidade dialítica. O acometimento corpuscular foi encontrado, em concordância com a literatura (Xavier et al.) e com a etiologia mais comum, a deficiência de G6PD. Os casos relatados por Xavier et al. descreveram a hemólise em tocadores de bateria do congo e dois desses, possuíam eliptocitose ou deficiência de G6PD. O uso de luvas protetoras, hidratação durante a performance, evitar uso de drogas e a limitação do tempo e intensidade da atividade de percussão são estratégias válidas para minimizar o risco de hemólise e IRA. **Conclusão:** “Hemólise do percussionista” deve ser contemplada no diagnóstico diferencial de anemia hemolítica e pode associar-se à IRA. A propedêutica de investigação de hemólise deve ser seguida com busca de outras causas concomitantes, como a deficiência de G6PD.

69. RELAÇÃO DOS POLIMORFISMOS G1691A (FV), 844INS68 (CBS) E 677C>T (MTHFR) COM FREQUÊNCIA DE CRISES DE DOR EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME

Sybuia LS^a, Okamura JV^a, Chaves NA^a, Nascimento PPD^a, Orlandini LC^a, Torres LS^a, Silva DGH^a, Salvarani M^a, Lobo CLC^a, Bonini-Domingos CR^a

^a Departamento de Biologia, Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas (LHGDH), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Algumas manifestações clínicas na anemia falciforme (AF) ocorrem ou são agravadas pela vaso-oclusão, como é o caso das crises de dor, complicação mais comum. As crises de dor ocorrem desde a primeira infância, e nos primeiros meses de vida são menos frequentes devido aos altos níveis de Hb fetal (Hb F), porém permanecem por toda a vida do indivíduo com AF e variam em intensidade e duração, dependendo da localização e da gravidade dos danos ao tecido. Alguns polimorfismos de coagulação podem agravar a fisiopatologia da AF, doença que apresenta ativação da cascata de coagulação e do sistema fibrinolítico. A substituição de guanina (G) por adenina (A) na posição 1692 do gene do fator V de Leiden (FV) desenvolve resistência à proteína C ativada, e o FV não é convertido em Fvac que tem ação anticoagulante, diminuindo seus níveis, e provocando um estado pró-coagulante. A inserção de 68 pb na posição 844 do gene da cistationina beta-sintase (CBS) e a substituição de citosina (C) por timina (T) na posição 677 do gene metileno-tetra-hidrofolato redutase (MTHFR) permite aumento nos níveis de homocisteína levando à hiper-homocisteinemia, sendo um fator de risco para trombozes arteriais e venosas e doenças vasculares prematuras. **Objetivo:** Verificar a relação dos polimorfismos (FV) – G1692A, (CBS) – 844ins68 e (MTHFR) – C677T na ocorrência de crises de dor em crianças com anemia falciforme. **Material e métodos:** Foram analisadas amostras de sangue periférico de 46 crianças nascidas no período de junho de 2012 a dezembro de 2013, identificadas pelos testes de triagem neonatal como portadoras de AF e acompanhadas no Hemorio pelo Programa “Primeiros Passos” de Triagem Neonatal (PPP). A ocorrência de crises de dor foi avaliada quando estas crianças tinham de 3-4 anos de idade. A presença da AF foi confirmada pelos testes de resistência globular osmótica, eletroforese em pH alcalino (pH 8,6), e ácido (pH 6,2), cromatografia líquida de alta performance (HPLC – Trinity Biotech, Resolution), genotipagem para a Hb S por PCR-RFLP (Dde I), FV (G1692A) por PCR-RFLP (Mnl I), CBS (844ins68) por PCR e MTHFR (C677T) por PCR-RFLP (Hinf I). A relação entre as variáveis foi testada por regressão logística múltipla que apresenta a odds-ratio (p < 0,05).

Resultados e discussão: Quatro indivíduos (8,7%) apresentaram o genótipo GA do FV, não tendo sido encontrado indivíduos homozigotos mutantes. A presença de ao menos um alelo mutante (T) do gene MTHFR foi de 17 (37%) indivíduos, sendo 3 (6,5%) homozigotos. A inserção de 68 pb (Ins+) no gene da CBS foi encontrada em 9 (20%) indivíduos, sendo 1 (2,2%) pessoa homozigota mutante. Das 46 crianças estudadas, as crises de dor foram relatadas em 22 (47,8%), sendo que 17 (37%) tiveram 1-2 crises no ano, 4 (8,7%) indivíduos, de 3-5 crises de dor e apenas 1 criança (2,2%) teve mais que 6 crises no ano. De acordo com as análises, não foi observado relação entre a ocorrência das crises de dor e os polimorfismos analisados (p = 0,77). **Conclusão:** Mesmo sem diferença estatística significativa, a investigação desses polimorfismos é importante, já que podem agravar as manifestações clínicas em casos isolados por afetarem o sistema fibrinolítico e a via de coagulação sanguínea e também podem ajudar no tratamento destes indivíduos até a vida adulta.

70. USO DO MODELO DE AUTOINCUBAÇÃO DE HEMÁCIAS HUMANAS SOB ESTRESSE OXIDATIVO INDUZIDO PARA AVALIAÇÃO DE TERAPIAS ANTIOXIDANTES

Silva DGH^a, Chaves NA^a, Miyamoto S^b, Almeida EA^c

^a Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

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

^c Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC, Brasil

O presente trabalho objetivou validar o modelo experimental pela primeira vez proposto na literatura, a autoincubação de hemácias humanas (células incubadas em seu próprio plasma) para a avaliação de terapias antioxidantes. O estudo piloto contou com a participação de 3 indivíduos sem hemoglobinopatias, de ambos os gêneros e com a mesma faixa etária (20 a 40 anos), após consentimento informado. Cada amostra de sangue periférico foi submetida à autoincubação a 37°C por 0, 1, 3 e 6 horas, com indução de estresse oxidativo com 1 mM de H₂O₂, e com indução de estresse acrescida do tratamento com 100 µM de melatonina. Foram avaliadas as influências do período de incubação, do tratamento, bem como quaisquer efeitos da interação entre esses preditores sobre grau de hemólise, marcadores de estresse oxidativo e níveis de nucleotídeos de adenina e seus metabólitos. Também se verificou as influências e relações que os conjuntos de marcadores de cada via metabólica exercem uns sobre os outros neste modelo experimental, por meio da análise de General Regression Model (GRM) com desenho de regressão múltipla, com o intuito de expandir a compreensão da contribuição de cada via para a

manutenção da hemostase metabólica dos glóbulos vermelhos. Nem os tratamentos nem os períodos de incubação ou a interação destes preditores causaram alterações na osmorregulação das hemácias e nos níveis dos antioxidantes e dos nucleotídeos de adenina e seus metabólitos. Por outro lado, foi evidenciado um aumento significativo da taxa hemolítica ($r = 0,62$; $p < 0,01$) e dos níveis do marcador de biomoléculas oxidadas (MBO) no plasma ($r = 0,45$; $p < 0,01$) ao longo do tempo. Além disso, a indução da oxidação com H_2O_2 , independentemente do tempo de incubação, mais do que dobrou os valores de proteínas carboniladas (PCs) no plasma, mas o tratamento com melatonina neutralizou este efeito do H_2O_2 ($p < 0,01$). Dentre os resultados das análises de GRM, os níveis de ATP, ADP, AMP e ácido úrico se associaram, moderadamente, com a taxa hemolítica ($r = 0,71$; $p < 0,01$), nível de oxidação de biomoléculas da membrana eritrocitária ($r = 0,68$; $p < 0,01$) e as atividades da catalase ($r = 0,65$; $p = 0,01$) e da GPx ($r = 0,75$; $p < 0,01$). Ainda foi verificada a contribuição de 50% do conjunto de marcadores de lesão oxidativa (PCs, MBOs plasmático e eritrocitário) sobre a hemólise ($r = 0,50$; $p = 0,02$). Assim, os resultados validaram o modelo proposto que forneceu um ambiente oxidativo autossustentável, de acordo com aumento da taxa hemolítica e dos níveis de oxidação de biomoléculas tanto em função do período de incubação quanto da indução com H_2O_2 , permitindo uma avaliação efetiva dos efeitos antioxidantes da melatonina. Além disso, o modelo evidenciou a importância do metabolismo energético na manutenção da integridade celular e homeostase redox. Levando em consideração esses resultados e os fatos do plasma apresentar um sistema antioxidante poderoso e ser o responsável por transportar para todo o corpo os medicamentos que ingerimos, sugere-se o uso da autoincubação como modelo experimental padrão em investigações futuras de possíveis agentes antioxidantes para o tratamento de anemias hemolíticas e hiperoxidativas crônicas. **Apoio:** Fapesp-CEPID-Redoxoma (2013/07937-8) e bolsa de estudos (2015/25983-2).

71. DOENÇA FALCIFORME: ANÁLISE DE 222 CASOS OBSERVADOS NO HEMOCENTRO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO

Silva LAL, Freitas PA, Santos MDD

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

Objetivos: Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes atendidos no Hemoes com síndromes falciformes, a prevalência das complicações associadas à doença, os efeitos hematológicos da hidroxiureia (HU) nessa população e os motivos de não aderência ao tratamento com HU quando indicado. **Material e métodos:** Foram coletados dados epidemiológicos e clínicos dos 222 prontuários de pacientes cadastrados no serviço até fevereiro/2017. Registramos sexo, data de nascimento, fenótipo e tipo de hemoglobinopatia. Dados relativos à presença de intercorrências, registros de internação devido dor, transfusões de hemoderivados e tratamento com HU também foram registrados. Foram coletados os resultados referentes ao primeiro hemograma e eletroforese de hemoglobina disponíveis antes do início da HU e ao último hemograma e eletroforese após. Os dados obtidos foram tabulados e os resultados calculados em planilha no Microsoft Excel 2013. **Resultados:** A idade dos pacientes variou de 19 anos a 72 anos, com média de idade atual de 34 anos, sendo 55,85% dos indivíduos pardos; 29,73%, negros; e 8,56%, brancos, preponderando o sexo feminino (59%). Quanto ao tipo de hemoglobinopatia, 56,31% eram SS; 21,17% eram SC; 14,41% eram S β -talassemia; e 1,35% eram AS. Três intercorrências agudas destacam-se: crises algicas, colecistectomia e pneumonia (82,43%, 35,58% e 19,82%, respectivamente); e 3 transtornos crônicos: úlcera isquêmica, AVC e necrose asséptica de cabeça do fêmur (16,67%, 9,46% e 8,11%, respectivamente). A idade mediana na ocorrência do AVC de foi de 5,5 anos. Além disso, 54,95% dos pacientes apresentaram internações hospitalares devido crises algicas e 72,07% tinham registros de transfusões episódicas de hemoderivados no Hemoes. Em relação ao uso da HU, 47,29% já usaram ou usam. Houve aumento em três parâmetros estudados: hemoglobina (8,24 g/dL para 9,05 g/dL), hemoglobina fetal (4,93% para 12,87%) e volume corpuscular médio (90,47 fL para 107,76 fL); e redução do número de leucócitos (12.531/ μ L para 8.438/ μ L), neutrófilos (7.406/ μ L para 5.902/ μ L), plaquetas (449.827/ μ L para 345.472/ μ L). **Discussão:** Este é o primeiro trabalho realizado no Hemoes e mostra que seus resultados estão semelhantes aos encontrados na literatura. Os achados epidemiológicos pouco diferem daqueles encontrados na literatura. Entretanto, nos chama atenção a baixa taxa de utilização na população. Em menos da metade dos prontuários a HU é utilizada, apesar de

seus benefícios serem reconhecidos. Isso demonstra a necessidade de revertermos o protocolo de atendimento para que mais pessoas portadoras de DF sejam beneficiadas pelo uso da hidroxiureia. Entendemos que a informação técnica deve ser disseminada para alcançarmos esta demanda. **Conclusão:** Foi possível conhecer o perfil dos pacientes com síndromes falciformes atendidos no Hemoes, composto principalmente por mulheres com menos de 40 anos de idade, pardas e com hemoglobinopatia SS. As principais intercorrências foram em ordem de frequência: crises algicas, colecistectomia, pneumonia, úlcera isquêmica, AVC e necrose asséptica de cabeça do fêmur. Além disso, os efeitos hematológicos da HU encontrados neste estudo corroboram os resultados encontrados em estudos prévios: aumento de concentração de hemoglobina, porcentagem de HbF e VCM com redução de contagem leucocitária total, contagem absoluta de neutrófilos e plaquetas. A baixa utilização de HU aflora como desafio para a equipe.

72. CORRELAÇÃO ENTRE RESULTADO POSITIVO NO TESTE DIRETO DA ANTIGLOBULINA HUMANA (TDA) E PARÂMETROS LABORATORIAIS INDICATIVOS DE HEMÓLISE

Graziano LM^a, Rossetto DV^a, Antunes RNS^a, Lacerda V^a, Martins RA^b, Baleotti W^a

^a Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é definida como uma condição clínica imuno-adquirida, caracterizada pela destruição aumentada de hemácias devido a falhas nos mecanismos centrais e periféricos de autotolerância que levam à produção de autoanticorpos contra proteínas da membrana eritrocitária autóloga, sem a reposição adequada. No diagnóstico, além das manifestações clínicas e do TDA, devem ser consideradas as alterações nos índices hematimétricos e bioquímicos. **Justificativa:** O TDA determina a origem autoimune ou não da hemólise por demonstrar imunoglobulinas e/ou complemento na superfície da membrana eritrocitária. Contudo, a avaliação de outros parâmetros laboratoriais pode auxiliar na confirmação de um quadro anêmico hemolítico. **Objetivos:** Descrever o perfil epidemiológico de pacientes com resultado positivo do TDA, comparando os resultados hematimétricos e bioquímicos a fim de mensurar a efetividade do TDA. **Material e método:** Neste estudo de coorte retrospectiva, foram analisadas as solicitações de TDA e prontuários médicos de 566 pacientes com hipótese diagnóstica (HDx) de AHAI idiopática ou secundária, sendo 362 mulheres e 204 homens. Dos prontuários dos pacientes que apresentaram resultado positivo no TDA, foram considerados sexo, faixas etárias (crianças, adolescentes, adultos e idosos), uso de medicamento, classificação internacional de doenças (CID), frações do TDA (IgG, IgG+C3d, IgM, IgA, C3c e C3d), hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), eritrócitos, reticulócitos, desidrogenase láctica (DHL) e bilirrubinas direta (BD), indireta (BI) e total (BT). No que se refere as HDx, os pacientes foram divididos em 6 grupos (hematológico, hereditário, idiopático, onco-hematológico, reumatológico e outras). **Resultados e discussão:** Dos 566 prontuários, 79 (13,95%) tinham resultado positivo para TDA, sendo dentre eles 49 mulheres. Não houve diferença estatística no número de TDA positivos entre sexos ($p = 0,6998$) e nem entre faixas etárias. Dos 79 pacientes, 69 (87,34%) apresentaram resultado de Hb inferior a 13 g/dL e 58 (73,41%) apresentaram alterações nos parâmetros laboratoriais de DHL, bilirrubinas ou reticulócitos, sendo 10 pacientes com alterações em todos os parâmetros e 48 pacientes com alteração em pelo menos um. O TDA para IgG foi positivo em 71 amostras (89,9%), 4 associadas a IgM e 2 a IgM e IgA. As frações C3d e/ou C3c foram identificadas em 40 amostras (50,63%). Não houve diferença estatística ($p = 0,9560$) nas alterações dos parâmetros laboratoriais entre as amostras que apresentavam apenas IgG e as amostras com IgG associada a frações do complemento e/ou IgA ou IgM. Comparados os grupos de HDx, foi observada maior prevalência de resultados positivos no TDA entre os grupos reumatológico ($p < 0,0001$ e $RR = 5,0849$), idiopático ($p < 0,0001$ e $RR = 2,9802$) e hematológico ($p = 0,0167$ e $RR = 1,8384$); nos outros grupos não houve diferença estatística. **Conclusão:** Apesar de os 79 pacientes apresentarem TDA positivo, apenas 58 (73,41%) apresentaram alterações nos parâmetros laboratoriais, sugerindo um quadro de anemia hemolítica. A presença das frações do complemento, C3c e/ou C3d, não resultou em maiores alterações nos parâmetros bioquímicos e hematimétricos. Em relação as HDx, o grupo reumatológico tem maior probabilidade de apresentar resultado positivo no TDA ($RR = 5,0849$).

73. FREQUÊNCIA DE HEMOGLOBINAS ANORMAIS NO NORTE DA REGIÃO CENTRO-OESTE NO ANO DE 2015

Alegranci P, Yanai ALS, Filho JLD, Ribeiro MF, Batista VS

Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Sinop, MT, Brasil

As hemoglobinopatias estão entre as alterações genéticas mais frequentes nas populações humanas, afetando cerca de 250 milhões de pessoas em todo o mundo. Atingem frequências altas em populações africanas e entre afrodescendentes, com uma incidência de homozigotos SS de 1 a 3:1.000 nascimentos. Em decorrência da composição étnica das populações brasileiras, também são frequentes no Brasil, atingindo importância em nível de saúde pública. A pesquisa de hemoglobinas anormais, como a hemoglobina S (HbS) tornou-se obrigatória nos doadores dos bancos de sangue brasileiros em junho de 2014, a partir da Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – RDC 153/04. Como os portadores heterozigotos para a HbS são clínicamente e histologicamente saudáveis, são aptos para a doação de sangue, entretanto, esse sangue possui sua utilização restrita, sendo desaconselhada a utilização em exsanguíneo transfusões, recém-nascidos, crianças com hipoxemia, pacientes submetidos a cirurgia, acidose grave e pacientes com hemoglobinopatias. Assim, o presente trabalho teve como objetivo verificar a frequência de hemoglobina S e outras hemoglobinas anormais na Unidade de Coleta e Transfusão de Sinop, Mato Grosso, através de um estudo descritivo, com dados obtidos dos prontuários de 2065 doadores do município no período de janeiro a dezembro de 2015. Entre os doadores, 1111 (53,8%) pertenciam ao sexo masculino. A eletroforese de hemoglobinas revelou que 98,35% das amostras apresentaram hemoglobina AA, seguido 1,02% de hemoglobina AS e 0,63% de hemoglobina AC. Não foram relatadas outras hemoglobinas no período de estudo. Em relação à naturalidade, dos 21 casos de HbAS registrados, verificou-se que 11 doadores são naturais do estado do Mato Grosso (52,4%), 3 são naturais do estado do Paraná (14,3%), 2 de Mato Grosso do Sul (9,5%) e os demais representam um caso nos estados da Bahia (4,8%), do Maranhão (4,8%), do Rio Grande do Sul (4,8%), de Santa Catarina (4,8%) e de São Paulo (4,8%). O predomínio da hemoglobina AC também foi entre os doadores naturais de Mato Grosso (53,84%). O norte do estado do Mato Grosso, onde o Sinop se encontra, teve sua colonização preferencialmente por imigrantes naturais da região sul do país, no entanto, a maior prevalência da HbAS foi observada entre os doadores naturais do próprio estado. Estes resultados são compatíveis com a prevalência encontrada em pesquisas de heterozigotos em todo o país, onde a prevalência de HbAS é maior na região Centro-Oeste em relação à região sul do Brasil. A detecção de hemoglobinas anormais em bancos de sangue tem como principal objetivo aumentar a eficiência da transfusão de concentrado de hemácias, evitando-se a transfusão de hemácias que possuem uma concentração de HbAA menor e um tempo médio de vida inferior. Assim, acredita-se que detectar hemoglobinas anormais possa permitir o esclarecimento aos doadores portadores heterozigotos, em especial os portadores de HbAS, e orientá-los, além de favorecer a divulgação dessas informações na comunidade.

74. PREVALÊNCIA DE ANEMIA FALCIFORME NA CIDADE DE BRUSQUE, SANTA CATARINA

Mafezzoli J, Machado ID

Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC, Brasil

Introdução: A anemia falciforme é a anemia hemolítica mais comum entre as hemoglobinopatias, a qual é caracterizada por uma mutação genética no cromossomo 11 que resulta na substituição de um ácido glutâmico pela valina na posição 6 da extremidade N-terminal na cadeia β da globina, dando origem à hemoglobina S. Os portadores precisam de acompanhamento médico constante e, quanto mais precoce o diagnóstico e tratamento, melhor o prognóstico para manter a oxigenação adequada nos tecidos e a hidratação, prevenir infecções e controlar as crises de dor. **Objetivos:** O presente trabalho teve como objetivo avaliar a prevalência e acompanhamento da anemia falciforme em crianças na cidade de Brusque. Apesar da anemia falciforme ter maior prevalência na raça negra, devido à miscigenação, esta acomete muitos brasileiros de diferentes etnias. Pacientes com anemia falciforme têm maior suscetibilidade às infecções. **Material e métodos:** O estudo foi baseado na revisão dos dados cedidos pela Clínica de Terapia Integrada Uni Duni Tê (APAE), no município de Brusque, Santa Catarina. **Resultados:** No período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015, foram realizadas 10245 eletroforeses de hemo-

globina, sendo que 77 (0,75%) apresentaram a presença do traço falciforme sem a presença da anemia falciforme. No total de 77 pacientes portadores do traço falciforme, 35 são do sexo masculino (45,45%) e 42 são do sexo feminino (54,55%). **Conclusão:** Em conjunto, os dados nos mostram que a população estudada possui o traço falciforme com prevalência em pacientes do sexo feminino, o que pode levar ao aparecimento de descendentes com esta patologia. Desta forma, o município de Brusque precisa montar medidas para monitorar e aconselhar geneticamente estes pacientes.

75. PERFIL DOS ÓBITOS POR TRANSTORNOS FALCIFORMES DE RESIDENTES DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO ENTRE 2005 E 2015Paredes AJNL^a, Freitas DA^b, Santos MPAD^{b,c}, Araújo PIC^d, Gomes MPDS^a^a Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil^b Hospital Escola São Francisco de Assis (HESFA), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil^c Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil^d Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPM), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A doença falciforme decorre de uma mutação que leva à substituição do ácido glutâmico pela valina na posição 6 da cadeia beta da proteína globina, que forma a hemoglobina, levando à insolubilidade da hemoglobina S e à dificuldade de oxigenação dessa célula. Daí advêm manifestações clínicas como anemia hemolítica, crises algícas, infecções recorrentes, icterícia, acidente vascular cerebral, sepse, sequestro esplênico, síndrome torácica aguda e degeneração crônica dos órgãos, sendo estas quatro últimas as principais causas de óbito entre os pacientes.

Objetivo: Descrever o perfil de mortalidade de residentes do estado do Rio de Janeiro por transtornos falciformes. **Metodologia:** Este estudo de base secundária, analisou os óbitos por categoria de causas da Classificação Internacional de Doenças/10 (CID-10) D57, dados de livre acesso disponíveis no DATASUS entre 2005 e 2015, no estado do Rio de Janeiro.

Resultados: Foram obtidas 605 ocorrências, segundo gênero, cor, faixa etária, anos de escolaridade e região geográfica do óbito. Os resultados mostram que 84% dos óbitos acometeram pessoas pardas ou pretas, 13% brancas e 3% sem registro; 54% dos óbitos foi entre as mulheres; 60% das pessoas morreram na faixa etária adulta, sendo a maioria entre 20 e 29 anos; em relação aos anos de estudo, aproximadamente 40% estudaram até 7 anos, no entanto, para 29% dos óbitos, esta informação foi ignorada nos seus registros; 63,8% dos óbitos foram de residentes da região metropolitana 1, integrada pelos municípios do Rio de Janeiro, Magé, Duque de Caxias, Nova Iguaçu, Belford Roxo, São João de Meriti, Mesquita, Japeri, Nilópolis, Queimados, Seropédica e Itaguaí. Esta região caracteriza-se como a mais populosa, com maior quantidade de unidades de atenção à saúde, inclusive o Hemocentro regulador e demais unidades terciárias. A taxa de mortalidade específica por transtornos falciformes aumentou mais de 50% ao longo de 10 anos, sendo em 2011 a maior taxa, com 4,7 por 10.000.000 óbitos. **Discussão e conclusão:** Considerando as limitações do estudo, sugere-se como conclusão uma tendência para que mulheres, adultas jovens, majoritariamente negras e com até 7 anos de estudos estejam evoluindo a óbito por transtornos falciformes. Como consideração, cabe destacar a necessidade de assegurar registros no sistema de informação em saúde para que possam refletir a real situação de saúde de uma dada condição.

76. AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS E DO TRATAMENTO DA DOR CRÔNICA EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME: UM ESTUDO COMPARATIVODurão LKCA^{a,b}, Pesenti EC^a, Souza ADC^{a,b}, Correia LMF^b, Campos MB^b, Almeida DB^b^a Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil^b Liga Interdisciplinar para o Estudo da Dor (LIED), Curitiba, PR, Brasil

Objetivos: À medida que o conhecimento científico acerca da fisiopatologia da doença falciforme foi evoluindo, diversas formas de tratamento contra as crises algícas foram sendo descobertas e hoje há uma gama de

estudos sobre o tema. Entretanto, vê-se claramente uma pobreza de informações na literatura no que diz respeito às formas de tratamento das crises algicas de cunho crônico que afetam pacientes com essa condição. Dessa forma, o presente estudo teve como finalidade caracterizar a dor crônica em pacientes com doença falciforme, avaliando assim a efetividade dos tratamentos oferecidos e a qualidade de vida de seus portadores. **Material e método:** Estudo comparativo entre duas diferentes associações de portadores de doença falciforme a partir da aplicação, através de plataforma eletrônica, de dois questionários validados: "The World Health Organization Quality of Life" (WHOQOL-bref) e PainDETECT Questionnaire. Participaram do estudo membros maiores de 14 anos. **Resultados:** Dos portadores que responderam ao questionário, 100% relata dores constantes. A maioria deles assinala crises algicas intensas, sem necessidade de hemotransfusão e uso diário — ou frequente — de sulfato de morfina. Dentre os pacientes, 44,4% avalia a própria qualidade de vida como boa; 33,3% como muito boa e 22,2% como nem ruim, nem boa. Se declaram satisfeitos com a saúde 33,3%, enquanto 22,2% se mostram insatisfeitos e 11,1% muito insatisfeitos. Dos pacientes, 44,4% relatam que a dor física os impede, de forma moderada, de exercer as atividades diárias e dependem de tratamento médico; 44,4% se mostram moderadamente satisfeitos com os serviços de saúde disponíveis, enquanto 33,3% declaram-se satisfeitos e 22,2% muito insatisfeitos. Enfim, 33,3% dos entrevistados relatam sentir frequentemente sentimentos negativos, tais como mau humor, desespero, ansiedade e depressão. **Discussão:** Com ampla distribuição geográfica, a doença falciforme é uma patologia hereditária considerada a mais comum no Brasil. Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde, a cada ano nascem em nosso país cerca de 2.500 crianças portadoras da doença. As complicações clínicas dessa alteração têm níveis graduados de complexidade, variando continuamente entre períodos de bem-estar e períodos de urgência e emergência. Visto que 100% dos entrevistados relata dor constante, existe uma evidência no manejo inadequado da dor crônica e uma grande preocupação quanto à utilização inapropriada dos recursos terapêuticos e, em especial, a dependência química pelos opioides — pacientes que têm sido tratados com opioides de maneira diária podem experimentar sensação de dor não controlada e episódios de abstinência. **Conclusão:** Dos muitos sintomas que podem acometer os pacientes falcêmicos, a dor é o mais comum e estressante. A percepção da dor nestes pacientes não envolve somente fatores sensoriais, mas também o modo como ele reage à dor, o estado psicológico e a memória da dor. Os pacientes portadores da doença falciforme falham na percepção da dor; assim, a existência de um evento imprevisível, devastador e danificador para o corpo, de intensidade e duração variáveis e frequente recorrência, afeta diretamente sua qualidade de vida, causando estresse e sofrimento e podendo resultar em alteração comportamental do indivíduo.

77. PANCITOPENIA AUTOIMUNE EM PACIENTE EM USO DE IMUNOSSUPRESSÃO POR TRANSPLANTE HEPÁTICO

Ayoub FL, Lemos GGD, Jesus AA, Brasileiro K, Silva PB, Moritz E, Martins JO, Chiba AK, Barros MMO, Bordin JO

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Citopenias autoimunes podem ocorrer após transplantes de órgãos sólidos em uma frequência maior que na população geral. Entretanto, o acometimento das três séries é uma condição clínica rara. Relatamos um caso de pancitopenia autoimune com acometimento das três séries em paciente, 9 anos após transplante hepático, comprovado por testes imuno-hematológicos em eritrócitos e leucócitos. **Relato de caso:** Homem, 49 anos, admitido no pronto-socorro do Hospital São Paulo da Unifesp (HSP-Unifesp), em junho de 2017, com quadro de disenteria e febre não aferida há 5 dias. Submetido a transplante hepático em 2008, fazia uso de prednisona, tacrolimo e micofenolato de forma irregular. Em exames admissionais, apresentava hemoglobina de 7,2 g/dL, leucócitos $3.130/\text{mm}^3$ (neutrófilos 813, linfócitos 1189) e plaquetas $15.000/\text{mm}^3$; bilirrubina indireta 3,62 mg/dL; desidrogenase láctica 603 U/L. Miograma hiperplasmático, com série eritrocítica representando 71% das células e com displasia discreta. Teste de antiglobulina direta (TAD) positivo pela técnica de gel centrifugação com soro monoespecífico (DiaMed-Id – IgG e C3); eluato ácido e pesquisa de anticorpos irregulares positivos e pan-reativos com todas as células do painel (DiaMed), confirmando presença de auto-anticorpo eritrocitário. Investigação de anticorpos leucocitários pela técnica Luminex resultou em HLA classes I e II negativos e anti-HNA reativo

fraco; imunofluorescência granulocitária por citometria de fluxo (GIFT) com positividade para granulócitos; teste de aglutinação de granulócitos (GAT) negativo, sugerindo a presença de autoanticorpo contra neutrófilos. Confirmada a hipótese de pancitopenia autoimune, paciente foi submetido à terapêutica empírica para disenteria de etiologia bacteriana (neutropenia sintomática) com ceftriaxona e metronidazol por 7 dias, ajustado as doses de terapia imunossupressora e aumentado a dose de prednisona para 100 mg/dia. Após essas medidas, houve melhora progressiva das três séries. **Discussão:** As citopenias autoimunes são alterações que ocorrem quando células hematopoiéticas diferenciadas são destruídas pelo sistema imune. Doença de linhagem única se caracteriza pela produção de autoanticorpos contra eritrócitos, plaquetas e/ou neutrófilos, enquanto o acometimento de várias linhagens pode resultar de várias combinações dessas condições. Citopenias autoimunes após transplante de órgão sólido geralmente se manifestam como anemia hemolítica ou púrpura trombocitopênica, entretanto o acometimento das três séries é uma condição clínica rara. Neutropenia autoimune primária ocorre mais comumente durante a infância como entidade clínica isolada, e a secundária ocorre mais comumente acompanhada de doenças do colágeno ou neoplasias hematológicas. O tratamento das citopenias autoimunes seguidas de transplantes de órgãos sólidos geralmente não responde à terapia padrão de primeira linha, sendo usualmente necessário o ajuste das drogas imunossupressoras. **Conclusão:** O relato de caso demonstrando pancitopenia autoimune, que corresponde a uma desordem incomum, nos remete à importância de ter em mente o diagnóstico de autoimunidade em casos amplamente investigados e sem diagnóstico, já que a instituição precoce de medidas terapêuticas implica em melhor prognóstico desses pacientes.

78. ESTUDO DA FREQUÊNCIA DE HEMOGLOBINAS VARIANTES EM UM LABORATÓRIO DE ANÁLISES CLÍNICAS EM SALVADOR (BA)

Souza ICL, Neta RGS, Vivas WLP, Ribeiro DG, Santos PO, Gaspar LMDAC, Oliveira ID

Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

Objetivo: O objetivo desse estudo é identificar a frequência e distribuição de hemoglobinas variantes em um laboratório de análises clínicas da cidade de Salvador, Bahia, no período correspondente a agosto de 2012 até agosto de 2014. **Material e método:** Trata-se de um estudo transversal e descritivo para a avaliação da frequência de hemoglobinas variantes. Os dados foram obtidos em um laboratório de análises clínicas da cidade de Salvador, Bahia, por meio do sistema de informatização Smart versão 2.1.133.105 da MedicWare, no período de agosto de 2012 a agosto de 2014. **Resultados:** Foram analisados 2.516 resultados de eletroforese por cromatografia líquida de alta performance (HPLC). Do total de resultados analisados, 85,30% (2.146) apresentaram hemoglobinas normais (AA), enquanto 14,70% (370) apresentaram alterações. Entre os resultados alterados, as hemoglobinas variantes que mais prevaleceram foram: Hb AS, 56,20% (208); Hb SS, 9,20% (38); Hb AC, 24,60% (91). **Discussão:** A alta taxa de miscigenação característica da população brasileira confere ao Brasil uma composição étnica diferente, e consequentemente influencia na prevalência variável de hemoglobinas anormais. **Conclusão:** Os resultados gerais deste trabalho fazem concluir que mais estudos da frequência de hemoglobinas variantes por faixa etária se tornam importantes para o acompanhamento do crescimento de tipos raros de hemoglobinas, associado ao possível impacto de novos perfis de miscigenação.

79. SICKLE CELL DISEASE: MANAGEMENT AND COMPLICATIONS OF PATIENTS FOLLOWED IN A BRAZILIAN UNIVERSITY HOSPITAL

Maio KT^{a,b,c}, Pinto ACS^a, Lamarre Y^a, Roque F^a, Santos FLS^a, Volt F^{b,c}, Kashima S^a, Gluckman E^{b,c}, Covas DT^a, Simões BP^a

^a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Eurocord, Université Paris-Diderot, Paris, France

^c Monacord, Centre Scientifique de Monaco, Monaco, France

Background: Sickle cell disease (SCD) is an increasing health issue worldwide. Despite advances in the diagnosis and management of complications, patients still face high morbidity and early mortality,

especially in developing countries. We report the characteristics of a Brazilian SCD cohort followed in the University Hospital of Ribeirão Preto.

Methods: Cross-sectional, registry-based study on 151 SCD patients.

Results: SCD genotype was SS in 130 (86%) and S β in 21 (14%). Median age at last follow-up was 24 (range: 7-59) years; 113 (75%) were older than 18 years of age ($21 \geq 40$ years) and 83 (55%) were female. The most frequent acute SCD complications were vaso-occlusive crisis (VOC) (75%), bacterial infections (61%), mainly respiratory, acute chest syndrome (ACS) (44%), stroke (26%) and aplastic crisis (11%). The main chronic complications were cholelithiasis (72%), sickle nephropathy (49%), osteopenia/osteoporosis (43%), pulmonary hypertension (PH) (24%), leg ulcers (15%), osteonecrosis (13%) and retinopathy (10%). Seventy percent presented ≥ 3 types of complications. Bacterial prophylaxis was given to 98%, mostly benzathine penicillin. Twenty-six patients (20 SS and 6 S β) never received hydroxyurea (HU). In the group treated with HU ($n = 123$; data missing $n = 2$), main indications were VOC (33%), cerebral vasculopathy (28%), ACS (20%) and PH (12%). HU toxicity occurred in 31 patients: hematologic in 18, gastrointestinal in 7 and leg ulcers in 6. One hundred thirty-three patients (90%) received red blood cell (RBC) transfusion at least once ($n = 148$), 57% of which received ≥ 20 RBC units. In our center, since 2005, all SCD patients receive leukoreduced RBC units phenotype-matched for Rhesus and Kell. Alloimmunization occurred in 27 patients (available $n = 99$), namely anti-E, anti-C, anti-K and anti-Kpa; 14 had ≥ 3 alloantibodies. Immune transfusion reactions were observed in 29 patients (10 with ≥ 3 reactions), mainly allergic, febrile non-hemolytic and hemolytic. Sixty-four (42%) patients were on a chronic transfusion regimen. Main indications were cerebral vasculopathy (69%), chronic leg ulcers (11%) and ACS (6%). Iron chelation was given to 36 patients. Three cases of chronic HCV infection and no cases of HIV or HBV infection were reported. Thirty-two patients (25 SS and 7 S β) underwent hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) from a human leukocyte antigen (HLA)-identical sibling donor from 2003 to 2016. Main indication was cerebral vasculopathy. Median age at HSCT was 17 (range: 7-38) years. Only one death was reported, and four patients experienced graft loss, but were alive at last follow-up. **Discussion:** We show the characteristics of a predominantly adult cohort with some patients living for more than 40 years, reflecting the improvement in SCD patient management over time. However, patients still have serious acute and chronic complications. The heterogeneous clinical presentation of SCD is a result of several genetic and environmental factors not completely understood. Moreover, social and economic issues might interfere with adherence to HU and chronic transfusion therapies. HSCT is the only curative therapy currently available and further strategies are needed to improve its use in developing countries. A greater understanding of the overall management of SCD could enhance the survival and quality of life of patients. **Grants:** FUNDHERP, FMRP, CTC/FAPESP (2013/08135-2), Centre Scientifique de Monaco.

80. DOENÇA FALCIFORME E HIPERTENSÃO PULMONAR: ASSOCIAÇÃO ENTRE OS DESFECHOS CLÍNICOS

Molin CF, Bittar CM, Grokosi KC, Fogliatto LM, Ribeiro CB, Durigon G, Vargas A, Ludwig MV, Freja AFG, Silla LMR

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Avaliar a prevalência da hipertensão pulmonar (HP), através do ecocardiograma transtorácico, nos pacientes portadores de doença falciforme (DF) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Materiais e métodos:** Estudo transversal, descritivo, retrospectivo realizado através da revisão de prontuários médicos do período de abril a julho de 2017. Ecocardiograma transtorácico em repouso foi realizado para diagnóstico de HP, sendo um valor de regurgitação tricúspide (VRT) $\geq 2,5$ m/s definido como critério diagnóstico. Foram ainda avaliadas variáveis sociodemográficas, clínico-laboratoriais, comorbidades associadas à DF, uso de hidroxiureia, necessidade transfusional, teste de caminhada e espirometria. Essas variáveis foram correlacionadas com os valores de VRT $< 2,5$ ou $\geq 2,5$ m/s. **Resultados:** Foram revisados 95 prontuários, sendo 25 crianças/adolescentes e 70 adultos. Do total da amostra, 67% residiam na região metropolitana, 53% eram do sexo feminino e a mediana de idade foi de 31 anos (3-71 anos). Apenas 3% dos pacientes tinha história de tabagismo. Em relação ao uso de hidroxiureia, esse foi o tratamento utilizado em 79% dos pacientes. Transfusões ocasionais foram relatadas em 84,2% dos pacientes e metade da amostra necessitou de internação hospitalar (cau-

sas mais comuns: 57,4% por crises algícas e 21,3% por infecções). As comorbidades associadas à DF foram nefropatia (68,4%), acidente vascular cerebral (12,4%) e úlcera de perna (11,6%). Um total de 54,7% dos pacientes eram coleciostomizados. O teste de caminhada foi realizado por 51/95 pacientes, sendo anormal em 47% dos casos. A espirometria evidenciou resultado anormal em 47% dos resultados (85/95 pacientes). Em relação ao ecocardiograma, em 32/93 pacientes o valor de regurgitação tricúspide (VRT) foi $\geq 2,5$ m/s, evidenciando o diagnóstico de HP (31%). Os pacientes com VRT $< 2,5$ m/s foram mais aderentes ao tratamento com hidroxiureia quando comparados aos não aderentes, sendo essa diferença significativa ($p = 0,01$). O teste de caminhada normal foi associado a valores $< 2,5$ m/s de VRT ($p = 0,011$). **Discussão:** A DF é uma doença genética autossômica recessiva com a mais alta prevalência a nível mundial. Quando associada à HP, ocorre aumento da morbimortalidade (Gladwin & Vichinsky, 2008). O ecocardiograma Doppler transtorácico com a medida da VRT identifica os pacientes portadores de DF com HP. Este exame está disponível no sistema único de saúde e pode ser utilizado no monitoramento dos pacientes em risco. **Conclusões:** A HP em pacientes portadores de DF é uma complicação grave e foi identificada em cerca de 30% dos pacientes avaliados. A adesão ao tratamento foi correlacionada à menor taxa de HP. Do ponto de vista de saúde coletiva, o conhecimento deste dado expressa a necessidade de diagnóstico precoce da HP, com métodos não invasivos de rastreio como o ecocardiograma transtorácico e melhoria na abordagem terapêutica destes pacientes.

81. PAPEL DAS PLAQUETAS NO PROCESSO VASO-OCCLUSIVO INDUZIDO POR TNF EM ANIMAIS COM ANEMIA FALCIFORME

Chweih H, Silva JAF, Ferreira-Junior WA, Brito PL, Gotardo EMF, Leonardo FC, Franco-Penteado CF, Costa FF, Conran NA

Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

A anemia falciforme (AF) resulta em hemólise vascular crônica e estado inflamatório exacerbado que leva à liberação e ativação de moléculas inflamatórias no vaso sanguíneo, desencadeando o recrutamento de leucócitos e hemácias ao endotélio e processos vaso-oclusivos característicos da doença. As plaquetas (plts) são descritas no início da vaso-oclusão, formando agregados heterocelulares com neutrófilos e hemácias. Processos inflamatórios desencadeados por TNF- α na microcirculação do músculo cremaster de camundongos AF são frequentemente usados para estudar processos vaso-oclusivos. Como tal, buscamos caracterizar o papel das plts neste modelo utilizando a microscopia intravital confocal e convencional. Os camundongos quiméricos controle (CON) e AF foram gerados através de transplante de medula óssea de camundongos C57BL/6 ou Berkeley (AF) para camundongos C57BL/6 irradiados. Após fenotipagem, o recrutamento de leucócitos foi estimulado pela administração de TNF- α (0,5 μ g, ip) ou veículo (salina) e a microcirculação do cremaster foi observada por microscopia intravital confocal e convencional. O efeito da depleção plaquetária foi investigado utilizando um anticorpo anti-GPIb- α (anti-CD42b). Verificou-se que as plaquetas circulavam livremente na microcirculação cremaster de camundongos CON não estimulados; no entanto, 3 horas após a administração de TNF- α houve um recrutamento significativo de plts para o endotélio em associação com a adesão de alguns leucócitos (neutrófilos e leucócitos $9,1 \pm 0,8/100 \mu\text{m}^{-1}$). Após 3 horas de administração de TNF- α em camundongos AF, observaram-se quantidades consideráveis de plts aderentes. Revestindo o endotélio, estas plts medeiam a adesão de um número maior de leucócitos quando comparado ao CON ($22 \pm 1,8$ vs $9,1 \pm 0,8/100 \mu\text{m}^{-1}$; $p < 0,01$). Destes leucócitos, $60 \pm 8,2\%$ eram neutrófilos, e em cada neutrófilo aderido foi observado associação com aglomerações plaquetárias na parede da veia. Em contraste, o rolamento e a adesão de leucócitos não neutrófilos ao endotélio raramente foram associados à presença de agregados plaquetários. Para determinar se este recrutamento de plts no endotélio foi essencial para o recrutamento de leucócitos e subsequentes processos vaso-oclusivos, camundongos AF ($n = 3$) receberam TNF- α , juntamente com o anticorpo anti-CD42b (2 μ g/g, i.v) ou IgG não específico, e o recrutamento de leucócitos na microcirculação cremaster foi determinado em 1 hora. Anti-CD42b reduziu o número de plts em camundongos AF dentro de uma hora (dados não mostrados), e essa depleção foi associada a uma inibição da adesão de leucócitos às paredes das veias em resposta ao TNF- α quando comparado a IgG ($3,8 \pm 0,6$ e $16 \pm 1,6$ leucócitos aderidos/ $100 \mu\text{m}^{-1}$, respectivamente, $p < 0,001$). No entanto, inesperadamente,

o anti-CD42b diminuiu a sobrevivência de camundongos AF, mas não de camundongos CON após administração TNF- α (sobrevivência < 3 horas), possivelmente devido ao sequestro de plts em órgãos ou mesmo à inibição do recrutamento de plts para o endotélio danificado. Nossos dados sugerem que o recrutamento de plts ao endotélio medeia a adesão secundária de neutrófilos na microcirculação do cremaster de camundongos AF estimulados por TNF- α . O papel das plts na inflamação vascular de AF está se tornando cada vez mais claro, representando um alvo farmacológico primário para a prevenção da vaso-oclusão nesta doença.

82. INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO DO GENE UGT1A1 NA INCIDÊNCIA DE COLELITÍASE EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Albuquerque FP^a, Batista THC^a, Batista JVG^a, Arcanjo GS^a, Santana RM^a, Albuquerque DM^b, Costa FB^b, Araújo AS^a, Araújo ARL^a, Bezerra MAC^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Pacientes com altos níveis de bilirrubina têm maior predisposição a desenvolver colelitíase em relação a indivíduos saudáveis. Índices desta proteína estão aumentados em pacientes com anemias hemolíticas, como a anemia falciforme (AF). A hiperbilirrubinemia pode estar relacionada com outros fatores genéticos como o polimorfismo na região promotora do gene UGT1A1, que está associado com a síndrome de Gilbert (SG). O presente trabalho determinou a frequência dos genótipos do gene UGT1A1 e associou os achados com a prevalência de colelitíase em pacientes com AF. Foram genotipados 700 pacientes, com faixa etária de 5 a 67 anos (mediana: 26 anos), portadores de anemia falciforme. A região promotora do gene UGT1A1 foi analisada para genotipagem no sequenciador automático. Esses pacientes foram divididos em 3 grupos, de acordo com seus genótipos: GI [(TA)₅/ (TA)₅, (TA)₅/ (TA)₆, (TA)₅/ (TA)₇, (TA)₅/ (TA)₈ e (TA)₆/ (TA)₆], GII [(TA)₆/ (TA)₆ e (TA)₆/ (TA)₈] e GIII [(TA)₇/ (TA)₇ e (TA)₇/ (TA)₈], estes associados respectivamente com baixos, intermediários e altos níveis de bilirrubina total (BT) e indireta (BI). As variáveis contínuas foram comparadas entre os grupos pelo teste de Mann Whitney. O critério de significância utilizado foi de $p < 0,05$. Os quatro alelos com polimorfismo na região promotora foram encontrados nas respectivas frequências: 4,2% (TA)₅, 58,7% (TA)₆, 34,7% (TA)₇, e 2,4% (TA)₈. Quanto aos genótipos UGT1A1, a mediana de BT e BI nos pacientes do GI foram, respectivamente: 2,67 mg/dL e 2,03 mg/dL; do GII: 2,88 mg/dL e 2,30 mg/dL e do GIII: 4,56 mg/dL e 3,81 mg/dL. A mediana de BT ($p < 0,001$) e BI ($p < 0,0001$) nos pacientes do GIII foram mais altas em relação às medianas de BT e BI dos pacientes dos grupos I e II. A frequência para a SG nos pacientes analisados foi de 13%. Associado a esta frequência identificamos uma maior probabilidade de desenvolvimento de colelitíase em indivíduos portadores da SG (grupo GIII) quando comparados aos outros grupos (GI e GII) ($p < 0,001$). Portanto, o polimorfismo estudado é um importante modulador genético no que diz respeito ao risco de desenvolvimento de colelitíase por bilirrubinemia em pacientes portadores anemia falciforme.

83. HEMOGLOBINA FETAL ELEVADA APARENTEMENTE TEM EFEITO PROTETOR NA OCORRÊNCIA DE RETINOPATIA PROLIFERATIVA NA HEMOGLOBINOPATIA (SC)

Domingos FC, Lanaro C, Fertrin KY, Saad ST, Costa FF

Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

A hemoglobinopatia SC é o estado em que existem mutações em ambos os alelos no paciente: um alelo apresenta a mutação β^S (Glu6Val) e o outro, a mutação β^L (Glu6Lys). A hemoglobinopatia SC apresenta fatores que contribuem para a ocorrência de fenômenos de vaso-oclusão e hemólise e pode manifestar-se com dores osteoarticulares, retinopatia proliferativa (RP) e síndrome torácica aguda (STA). A RP é a manifestação ocular mais importante que pode ocorrer nessa doença. A vaso-oclusão dos vasos retinianos leva à hipóxia retiniana e formação de vasos anormais, os quais podem causar sangramentos, tração e descolamento de retina. A retinopatia pode demorar a se manifestar clinicamente, mas seu diagnóstico pode ser feito por exames oftalmológicos periódicos até em pacientes assintomáticos. O tratamento inicial é feito com fotocoagulação a laser. O objetivo desse estudo foi avaliar aspectos das complicações clínicas e dados laboratoriais em pacientes com hemoglobinopatia SC e analisar possíveis asso-

ciações. Foi realizado estudo retrospectivo com base na análise dos prontuários dos pacientes SC. Foram analisadas manifestações clínicas e laboratoriais de 84 pacientes, sendo todos os dados coletados de maio de 2016 a abril de 2017. Dos pacientes analisados, 47 eram do sexo feminino e 37 do sexo masculino, com idade entre 19 e 71 anos. O valor percentual da média de HbS foi de 45,8% e de HbC de 43,5%. Analisando as manifestações clínicas, foi possível encontrar 3,65% de pacientes que apresentaram AVC; 3,70% com úlcera de perna; 25,92% com necrose asséptica de cabeça de fêmur; 18,75% STA; 52,77% com RP; 22,53% com algum grau de lesão renal; e, dentre os homens, 10,81% apresentaram priapismo. Dos 84 pacientes analisados, 59 foram investigados para α talassemia. Dentre esses, 25,42% eram pacientes portadores de α talassemia, sendo 14($\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$) e 1($\alpha^{3.7}/\alpha^{3.7}$). Fizeram uso de hidroxiureia 13,75%, sendo que 2 pacientes tiveram o tratamento suspenso após mielotoxicidade e 50% dos pacientes precisaram de transfusão de concentrado de hemácias. Em relação aos dados laboratoriais, a quantificação de HbF apresentou uma média de $1,83 \pm 0,21\%$, bilirrubina total de $1,33 \pm 0,08$ mg/dL e a bilirrubina indireta de $1,23 \pm 0,08$ mg/dL. O número de reticulócitos foi de $235.146 \pm 9,67$, LDH de $314,1 \pm 9,67$ U/L, VCM de $82,6 \pm 1,09$ fL e o HCM de $28,4 \pm 0,37$. As análises de associação entre manifestações clínicas e dados laboratoriais mostram que pacientes com níveis mais elevados de Hb total apresentam menor frequência de STA ($p < 0,0006$). Além disso, os pacientes que apresentam RP possuem níveis menores de HbF ($p < 0,0032$). O estudo possibilitou observar, de acordo com outros relatos da literatura, que a manifestação mais frequente nos pacientes com hemoglobinopatia SC foi a retinopatia, seguida pela necrose asséptica de cabeça de fêmur, além de ter sido possível encontrar os maiores valores de HbF em pacientes que não apresentaram retinopatia, mostrando seu possível efeito protetor em relação a essa manifestação, e valores de Hb total aparentemente mais baixos em pacientes que apresentaram episódios de STA.

84. ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO PLACEBO PARA ANÁLISE DA EFICÁCIA DA L-ARGININA COMO PROTOCOLO TERAPÊUTICO COADJUVANTE NO TRATAMENTO DA ANEMIA FALCIFORME

Eleutério RM^a, Lemes RPG^a, Araújo T^a, Castro M^a, Filho TA^a, Filho PAM^a, Junior JE^a, Elias DBD^a, Nascimento FO^b

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: Anemia falciforme (AF) é a doença monogênica mais prevalente do Brasil, caracterizada pela formação de uma hemoglobina anormal denominada hemoglobina S (HbS) que, quando em estado desoxigenado, modifica sua forma. A hemólise intravascular comum nos pacientes com AF induz, além da anemia, quadro de diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO). A redução do NO se deve a vários fatores, tais como aumento da arginase que degrada a arginina, precursor para o NO. A Hb livre e a formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) agem diretamente diminuindo níveis de NO. O NO é um vasodilatador importante na manutenção do equilíbrio nos vasos sanguíneos. A literatura corrobora que os pacientes com AF, crianças e adultos, em crise ou em estado basal, apresentam diminuição do NO. O uso de terapias que possam reverter este quadro pode amenizar os efeitos das crises dolorosas. O tratamento utiliza a hidroxiureia (HU) para manter a concentração de hemoglobina fetal (HbF) elevada e consequentemente reduzir HbS a fim de reduzir episódios hemolíticos e crises de vaso-oclusão. **Objetivo:** Analisar eficácia da L-arginina como um protocolo terapêutico coadjuvante no tratamento dos pacientes com AF. **Metodologia:** Trata-se de um estudo clínico randomizado duplo cego placebo com pacientes adultos de ambos os sexos, com diagnóstico molecular de AF, em uso contínuo de HU, nas doses a partir de 500 mg a 2000 mg/dia, em acompanhamento no serviço do Hemocentro do Estado do Ceará (Hemoce). O ensaio clínico foi realizado em 50 pacientes, sendo que 25 receberam a HU+ L-arginina (grupo estudo) na dose de 500 mg/dia e 25 pacientes receberam a HU + placebo (grupo placebo). O tratamento foi no período de 4 meses, com as avaliações clínica e laboratoriais a cada 2 meses. Foram realizados os exames laboratoriais hemograma, nitrito, HbF e reticulócitos. A análise estatística foi realizada através do GraphpadPrism®, com significância de $p < 0,05$. **Resultados:** O aumento dos níveis de óxido nítrico ocorreu de maneira significativa no momento de 4 meses de tratamento com a suplementação, demonstrando o potencial papel da L-arginina como coadjuvante no tratamento da anemia falciforme.

85. INIBIÇÃO DA VIA DAS RHO-QUINASES SOBRE A INTERAÇÃO LEUCÓCITO-ENDOTÉLIO EM CAMUNDONGOS TRANSGÊNICOS PARA ANEMIA FALCIFORME

Moraes AR, Chweih H, Conran N, Fertrin KY, Costa FF, Franco-Penteado CF

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A vaso-oclusão na anemia falciforme (AF) resulta de um processo complexo que envolve diferentes mecanismos e interações dos glóbulos vermelhos, leucócitos, células endoteliais, plaquetas e proteínas plasmáticas. A via da Rho-quinase (Rock) parece ter um papel importante nos mecanismos moleculares da quimiotaxia, adesão e migração de várias células inflamatórias. Dados do nosso grupo indicam que esta via tem papel importante na adesão dos eosinófilos de pacientes com AF ao endotélio. Nos estudos *in vivo* utilizando camundongos falciformes, a inflamação pulmonar induzida pela OVA foi significativamente diminuída pelo tratamento com os inibidores da Rock. Portanto, o objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito do tratamento com o inibidor de Rock (Fasudil) no processo de transmigração dos leucócitos na microcirculação em modelo de inflamação alérgica em camundongos falciformes. **Métodos:** Foram utilizados camundongos machos da linhagem C57BL/6JuniB (controle, C) e camundongos transgênicos para AF modelo Townes heterozigotos (Het) e homozigotos (SS). Os animais foram imunizados com injeção subcutânea no dorso de OVA grau V no dia zero e reforço no dia 7. Após 14 dias, os animais foram tratados com o Fasudil (10 mg/kg, ip) 1 hora antes do desafio com eotaxina (100 ng por dose, sc). Quatro horas depois, os animais foram cirurgicamente preparados para microscopia intravital. **Resultados:** Nossos resultados mostraram que após 4 horas do desafio com eotaxina foi observado um aumento no número de leucócitos em rolamento (SS: $23 \pm 1,9$; Het: $12,2 \pm 1,3$; C: $15,14 \pm 1,2$ leucócitos/min⁻¹; $p < 0,05$, respectivamente) e aderidos (SS: $16,3 \pm 0,9$; Het: $12,5 \pm 0,6$; C: $11,7 \pm 0,5$ leucócitos aderidos $100 \mu\text{m}^{-1}$; $p < 0,05$, respectivamente) em todos os grupos investigados, porém, esse aumento é maior quando comparamos os animais SS com os animais do grupo controle. Resultado semelhante foi observado em relação à transmigração dos leucócitos (SS: $3,9 \pm 0,3$; Het: $2,8 \pm 0,2$; C: $2,4 \pm 0,2$ leucócitos extravasados por $100 \times 50 \mu\text{m}^{-1}$; $p < 0,05$, respectivamente). O tratamento com o inibidor de ROCK, Fasudil, reduziu significativamente tanto o rolamento quanto a adesão das células ao endotélio vascular do musculo cremaster nos animais falciformes e do grupo controle (SS: $13,2 \pm 1,4$; C: $7,5 \pm 0,7$ leucócitos/min⁻¹ e SS: $6 \pm 0,4$; C: $4,9 \pm 0,3$ leucócitos aderidos $100 \mu\text{m}^{-1}$; $p < 0,05$, respectivamente). Em relação à transmigração, o tratamento com Fasudil foi capaz de reduzir significativamente somente o extravasamento dos leucócitos nos animais SS (SS: $2,15 \pm 0,22$ e C: $2,03 \pm 0,2$ leucócitos extravasados por $100 \times 50 \mu\text{m}^{-1}$; $p < 0,05$, respectivamente). **Discussão:** Nossos dados indicam que via das RhoGTPases está alterada na AF e participa do processo de diapedese dos leucócitos e consequentemente do processo de vaso-oclusão. Esses dados corroboram com a hipótese de que alterações nessa via modulam diferentes aspectos da fisiopatologia da doença. **Conclusão:** O tratamento com o inibidor de ROCK é capaz de reduzir a interação do leucócito com o endotélio vascular no modelo de inflamação alérgica e indicam que esses inibidores podem ter efeitos benéficos no tratamento das complicações clínicas da doença. **Financiamento:** Fapesp.

86. EXPRESSION OF TISSUE FACTOR BY MONOCYTES AS THROMBOTIC RISK IN SICKLE CELL DISEASE: CORRELATION WITH MARKERS OF HEMOLYSIS AND COAGULATION

Resende GAD^a, Vito FB^a, Carlos AM^a, Bereta BM^a, Leal AS^a, Filho IRS^b, Silva VPSP^b, Moraes-Souza H^a, Soares-Silva S^a, Martins PRJ^{a,b}

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brazil

^b Hemocentro Regional de Uberaba, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brazil

Objective: To quantify the expression of tissue factor by monocytes in individuals with sickle cell disease (SCD) and correlate with markers of hemolysis and coagulation. **Material and Methods:** We evaluated 46 individuals with SS, SC, S β and SF out of crisis in the Hematology Department of the Federal University of Triângulo Mineiro/UFTM, and the control group consisted of 26 donors of blood from the Uberaba Regional Hemocenter (HRU)/Hemominas Foundation with AA genotype, matched by sex and age. Tissue factor quantification was performed in peripheral blood by flow cytometry using anti-CD14, anti-CD16, anti-HLA-DR and

anti-CD142 antibodies. Quantification of hemolysis markers (hemoglobin, DHL, reticulocytes, bilirubins) and coagulation (platelets, fibrinogen, TAP, TTPA and D dimer) was performed in the clinical analysis laboratory of the UFTM. **Results:** The mean age of the study population was 31 years, with a predominance of women (67%). Patients had a higher expression of tissue factor than the control group (16.4% versus 6.4%, $p < 0.0001$), decreased levels of Hb ($p = 0.0001$) and fibrinogen ($p = 0.0381$), high levels of DHL ($p = 0.0001$), BI ($p = 0.0873$), D dimer ($p = 0.0012$), high reticulocyte count ($p = 0.0001$), platelets ($p = 0.0001$) and absolute monocytes count ($p = 0.0003$). We also observed that tissue factor expression showed a negative correlation with hemoglobin levels ($r = -0.52$) and positive correlation with DHL ($r = 0.49$), ferritin ($r = 0.47$), TAP ($r = 0.45$), plasma levels D dimer ($r = 0.18$), fibrinogen ($r = 0.14$), platelet count ($r = 0.38$) and absolute monocytes count ($r = 0.30$). **Discussion:** Clinical and experimental studies have shown that hemolytic anemias frequently occur with a chronic hypercoagulability state, evidenced by higher thrombin generation. Hemostatic changes in patients with SCD are multifactorial, and studies have suggested that increased tissue factor expression and intravascular hemolysis may modulate its severity. In our study, the patients presented higher expression of tissue factor and elevated levels of D dimer, suggesting coagulation activation. High levels of DHL, indirect bilirubin, reticulocyte counts, and low hemoglobin levels evidenced the hemolytic changes in these patients, which would trigger a greater release of free heme, a toxic molecule with potential expression of tissue factor and pro-coagulant activity, with consequent greater generation of thrombin. The increased expression of tissue factor by monocytes and changes in markers of hemolysis and coagulation may show a state of activation coagulation/hypercoagulability. **Conclusion:** In our study, the greater expression of the tissue factor and its correlation with markers of hemolysis and coagulation suggest a state of hypercoagulability/consumption, which may contribute to an increase in thrombotic risk, leading to severe complications such as pulmonary hypertension and stroke in patients with SCD. **Funding:** FAPEMIG, UFTM, Fundação Hemominas.

87. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES PORTADORES DE ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE ATENDIDOS NO HCPA

Durigon G, Sekine L, Franz JPM, Fogliatto LM, Freja AFG, Ludwig MV, Vargas A, Molin CF, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A anemia hemolítica autoimune (AHA) é caracterizada pela destruição das hemácias causada por autoanticorpos e a corticoterapia é o tratamento inicial. **Objetivo:** Analisar o perfil clínico-laboratorial e a evolução dos pacientes com AHA assistidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional realizado através de coleta de dados de prontuários, no período de fevereiro de 2005 a junho de 2017. Os pacientes foram selecionados a partir do teste de Coombs direto (CD) positivo, sendo incluídos apenas aqueles com quadro de anemia hemolítica. Foram analisados raça, idade, sexo, exames ao diagnóstico, tratamento(s) indicado(s) e a resposta observada, realização ou não de transfusão de concentrado de hemácias (CHAD) e evolução clínica. Os dados foram avaliados através do programa IBM SPSS v.22. **Resultados:** A amostra foi composta por 67 pacientes, com mediana de idade ao diagnóstico de 46 anos (0,16-85), sendo 83,6% caucasianos e 52,2% do sexo feminino. Em relação aos exames ao diagnóstico, as medianas encontradas foram: Hb: 6,10 g/dL (2,3-10,6); reticulócitos: 5,4% (1,18-31,5); LDH: 800 U/L (238-5987); bilirrubina indireta: 0,9 mg/dL (0,1-8,6). Todos os pacientes foram testados para HIV, hepatites B e C: 13% dos casos foi positivo para HIV, 10,3% para HCV e 2 pacientes eram positivos para HCV e HIV; 10/59 pacientes com teste reagente para CMV e 4/59 para Epstein-Barr. Analisando as provas de CD, 56,7% dos pacientes obtiveram CD monoespecífico IgG positivo e 10,4%, CD monoespecífico IgM positivo. Em relação às doenças associadas, em 47,8% foram hematológicas, destacando-se, em ordem decrescente de frequência, síndrome de Evans, LLC, linfoma, SMD e situações pós-TCTH alogênico; em 19,4% foram autoimunes, sendo lúpus eritematoso sistêmico a mais comum (16,4%). A taxa de resposta dos pacientes aos tratamentos empregados foi de 82,1%. Fizaram uso de corticoide em monoterapia, 73,1% dos pacientes; 14% necessitou de algum imunossupressor ou imunomodulador e 4 pacientes receberam imunoglobulina humana. Em razão da refratariedade ao tratamento medicamentoso, 6 pacientes foram submetidos à esplenectomia, sendo que todos mantiveram resposta sustentada após o procedimento. Transfusão de CHAD foi realizada em 35%

(18/51) dos pacientes, em 16/67 essa informação não estava disponível no momento da análise. Foram documentados apenas 3 óbitos, sendo apenas um relacionado à AHAI; tratava-se de paciente com síndrome de Richter que desenvolveu quadro hemolítico grave, sem reposta à corticoterapia, evoluindo ao óbito 5 dias após internação hospitalar. **Discussão:** A AHAI é uma doença rara, com poucos estudos clínicos randomizados para auxiliar na definição das respostas e do melhor tratamento. Em parte, isso se deve à heterogeneidade em relação ao tipo de anticorpo e à existência ou não de outra doença subjacente. Assim, as decisões terapêuticas devem seguir uma detalhada investigação diagnóstica. **Conclusão:** Este estudo permitiu demonstrar que, na amostra analisada, a AHAI foi um foi evento raro, em sua maioria associado à doença hematológica ou autoimune, onde a monoterapia com corticoide foi eficaz na maior parte dos casos. Como, ainda hoje, não há um consenso sobre o melhor tratamento, trabalhos que identifiquem essa população são extremamente válidos. A partir dos dados retrospectivos, uma coorte prospectiva e multicêntrica será estudada.

88. PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE EM RECÉM-NASCIDOS DO ESTADO DE SERGIPE

Oliveira DA^a, Santos YLDCOD^b, Barreto LAS^b, Santos YLLF^b, Silva COS^b, Almeida LO^b, Oliveira LMV^b, Costa AFO^b, Cipolotti R^b, Lima DMSM^b

^a Hospital Universitário, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

^b Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

Objetivos: A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) é uma doença genética recessiva ligada ao cromossomo X, induzida por estresse oxidativo, alimentos, medicamentos e infecções por microrganismos. No mundo, a prevalência da deficiência da G6PD é de 12%, variando de acordo com a etnia, sendo as maiores taxas encontradas na região subsaariana (23-39%) e as menores, nos grupos indígenas da América Latina (0,28-6,22%). No Brasil, esta prevalência ainda não está totalmente estabelecida, mas estima-se que pode variar entre 1,5-6,5%. Em virtude da relevância e de poucos estudos realizados no Brasil, o objetivo deste trabalho foi detectar a prevalência da deficiência da G6PD em recém-nascidos do estado de Sergipe. **Material e métodos:** Foram analisadas amostras de sangue obtidas por punção calcânea armazenadas em papel de filtro, de recém-nascidos do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) do estado de Sergipe, entre agosto/2016 e janeiro/2017. A dosagem da G6PD foi realizada utilizando o kit neonatal G6PD (PerkinElmer, Turku, Finlândia), que adota metodologia quantitativa com análise por fluorimetria por tempo resolvido. Casos positivos foram confirmados em nova amostra pelas metodologias de fluorimetria por tempo resolvido e teste qualitativo de Brewer. Nestes casos, foram ainda realizados hemograma, contagem de reticulócitos e dosagem de bilirrubina para avaliação da anemia. Os pacientes cuja deficiência enzimática foi comprovada participaram de avaliação clínica e aconselhamento genético. **Resultados:** Foram analisadas 11.677 amostras, das quais 2.637 fizeram parte da primeira etapa de padronização da técnica. Das 9.040 amostras da segunda etapa, 3.274 foram excluídas por má qualidade, restando 5.766 amostras para dosagem de G6PD. A prevalência obtida nesse estudo foi de 9,35%, sendo 4,87% no sexo masculino e 3,33% no sexo feminino. Foram convocados aleatoriamente 100 recém-nascidos com resultados positivos para a deficiência de G6PD para realização de testes confirmatórios. Compararamos 50 crianças acompanhadas dos pais, dos quais 20 crianças (40%), 18 meninos e 2 meninas, tiveram a deficiência confirmada. Das 50 crianças testadas, 4 apresentaram anemia; 3, reticulocitose; e 2, hiperbilirrubinemia, sem apresentar relação com a deficiência da enzima. **Discussão:** A prevalência da deficiência da G6PD no estado de Sergipe está acima das encontradas em outros estados brasileiros, como Distrito Federal e Mato Grosso, nas quais, em estudos semelhantes com recém-nascidos do PNTN, foram detectados 2,9% e 1,76%, respectivamente. Este aumento de prevalência pode estar relacionado com a descendência da população africana no estado de Sergipe e com as altas temperaturas observadas no período, que podem ter influenciado negativamente na atividade enzimática da G6PD. Isto, associado ao grande número de amostras descartadas por má qualidade — cerca de 36%, alerta para a pouca viabilidade de se realizar este teste como rotina do PNTN, principalmente nos estados da região Nordeste. **Conclusão:** Com este estudo pode-se concluir que a alta prevalência da deficiência da G6PD no estado de Sergipe pode ser causada por problemas operacionais ou pelos grupos étnicos africanos presentes no estado. Em estados com altas temperaturas na maior

parte do ano, seria mais adequado transporte refrigerado, para melhor conservação das amostras.

89. AVALIAÇÃO DO PERFIL INFLAMATÓRIO DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME EM USO TERAPÊUTICO DE HU: EFEITO DOSE DEPENDENTE

Bandeira ICJ, Mota AGM, Magalhães SMM, Lemos RPG

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença autossômica recessiva que resulta de uma mutação pontual no sexto códon do gene da beta globina, levando à substituição da adenina por timina (GAG GTG), o que resulta na produção do aminoácido valina no lugar do ácido glutâmico, originando a hemoglobina S. A polimerização da HbS, quando desoxigenada, leva as hemácias a adotarem a forma de foice, acarretando uma maior propensão de aumento na adesão das hemácias ao endotélio que desencadeia fenômenos inflamatórios; enrijecimento da membrana das hemácias, promovendo o encurtamento da sua sobrevivência na circulação; lesões microvasculares; vasoconstrição; e ativação da coagulação. A ocorrência de vaso-oclusões representa o evento fisiopatológico determinante na clínica da AF, que culmina com crises algícas e hemolíticas; úlceras de membros inferiores; síndrome torácica aguda; sequestro esplênico; priapismo; necrose asséptica de fêmur; retinopatia; insuficiência renal crônica e acidente vascular cerebral. O tratamento com hidroxiureia (HU) consiste em inibir a enzima ribonucleotídeo redutase que contém duas moléculas de ferro. A partir desse mecanismo, é possível reduzir a produção de glóbulos vermelhos contendo HbS e favorecer a produção de eritrócitos contendo um elevado nível de HbF. **Objetivo:** O objetivo do trabalho foi investigar a influência do tempo e dose da terapia com HU nos níveis dos marcadores inflamatórios PCR-us, TNF- α e IL-10 de pacientes com AF acompanhados em hospital de referência em Fortaleza (CE). **Metodologia:** A casuística foi composta por 67 pacientes adultos em uso de HU de ambos os sexos, com diagnóstico clínico e molecular de AF. As citocinas foram determinadas pelo método ELISA, enquanto a PCR-us pela metodologia de turbidimetria. A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa GraphPad Prism 5.0 e teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de comparações múltiplas de Dunn. O nível de significância foi fixado em 5% ($p < 0,05$). **Resultados:** Os pacientes foram estratificados de acordo com a dose de HU (≥ 20 mg/kg/dia ou < 20 mg/kg/dia) e o tempo de tratamento (≥ 20 meses ou < 20 meses). Pacientes em uso de HU por tempo igual ou superior a 20 meses apresentaram níveis diminuídos de PCR-us ($p < 0,05$) e de IL-10 ($p < 0,01$). Embora os níveis de TNF- α não tenham demonstrado uma diferença significativa com $p < 0,05$, observa-se uma tendência de diminuição nos pacientes em tratamento prolongado ($26,70 \pm 7,638$) quando comparados à pacientes com tempo menor de terapia ($10,54 \pm 1,70$). A dose de HU também foi importante para diminuição dos marcadores inflamatórios. Pacientes em uso de maior dosagem de HU (≥ 20 mg/kg/dia) apresentaram diminuição significativa nos valores de TNF- α ($p < 0,05$) e IL-10 ($p < 0,01$) e ainda tendência em diminuição da PCR-us ($6,550 \pm 0,6905$) quando comparados à pacientes com menor concentração de HU/ peso/ dia ($5,167 \pm 0,5087$). **Conclusão:** A partir desses resultados, novas propostas terapêuticas podem ser implementadas, uma vez que os pacientes com AF em uso de HU por menor tempo e em menor concentração demonstraram um perfil inflamatório exacerbado em relação ao outro grupo de pacientes com tratamento mínimo de 20 meses e 20 mg/kg/dia.

90. POLIMORFISMO DO GENE PADI4 COMO FATOR DE RISCO PARA A SÍNDROME TORÁCICA AGUDA NA ANEMIA FALCIFORME

Chenou F^a, Hounkpe BW^b, Albuquerque DM^c, Domingos IF^d, Araújo AS^e, Bezerra MAC^d, Costa FF^c, Sonati MF^a, Paula EV^c, Santos MNN^a

^a Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Departamento de Fisiopatologia Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^d Programa de Pós-graduação em Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

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

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença inflamatória crônica, de quadro clínico heterogêneo, sendo que as razões para a heterogeneidade das manifestações clínicas ainda não são completamente conhecidas. Recentemente, novos mediadores da patogênese foram descritos, com ênfase para a geração de redes extracelulares de neutrófilos (NETs) que podem contribuir para a amplificação da inflamação via produção de mediadores pró-inflamatórios. Uma enzima que merece destaque na formação dessas redes é a peptidilarginina deiminase 4 (PADI4), responsável pela citrulinização de histonas, cujos polimorfismos já foram relacionados com a fisiopatologia de outras doenças inflamatórias nas quais a NETose parece ter um papel relevante. O objetivo do presente estudo foi investigar cinco polimorfismos do gene PADI4 [rs874881 (G > C), rs1748033 (T > C), rs11203366 (G > A), rs11203367 (T > C), rs2240340 (T > C)] em pacientes com AF e avaliar sua possível associação com as manifestações clínicas apresentadas. **Casuística e métodos:** Foram incluídos no estudo 194 pacientes com AF [a idade variou de 18-58 anos, com média de 33,3 anos, sendo 101 deles do gênero feminino (52,1%) e 93 do gênero masculino (47,9%)] acompanhados no Hemocentro de Pernambuco. A análise molecular para identificação dos polimorfismos foi realizada por PCR e sequenciamento direto do DNA genômico dos pacientes. Os dados clínicos para estudo de associação foram obtidos dos prontuários dos pacientes. **Resultados:** As frequências dos genótipos encontrados foram as seguintes: rs874881 (22,2% GG, 50,5% GC, 27,3% CC); rs1748033 (17% TT, 42,3% TC, 40,7% CC); rs11203366 (21,1% GG, 50% GA, 28,9% AA); rs11203367 (20,6% TT, 49,5% TC, 29,9% CC); rs2240340 (24,7% TT, 46,4% TC, 28,9% CC). Todas as distribuições genotípicas estavam de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$). Entre os pacientes, 24 (12,4%) apresentavam histórico de síndrome torácica aguda (STA); 27 (13,9%), de acidente vascular cerebral (AVC); 168 (86,6%), de crises vaso-oclusivas (CVO); e 81 (47,8%), de úlcera de perna (UP). Não foi observada associação entre os polimorfismos estudados e o histórico de UP, CVO e AVC dos pacientes ($p > 0,05$). Entretanto, os alelos G do rs874881 (OR: 4,75 e $p = 0,01$) e T do rs1748033 (OR: 2,96 e $p = 0,02$) estiveram associados a maior risco da STA. **Discussão e conclusão:** Recentemente, o aumento dos níveis de marcadores de NETose foi observado em pacientes com AF e com STA. Além disso, a presença dos alelos G (rs874881) e T (rs1748033) foi relacionada ao aumento da estabilidade do mRNA com consequente aumento da expressão gênica e proteica da PADI4. Esses achados justificariam a associação dos alelos G e T com o histórico de STA dos pacientes aqui analisados, uma vez que a presença desses alelos e a STA foram relacionadas a maiores níveis de marcadores de NETose. De nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a investigar o polimorfismo da PADI4 na AF. Estudos futuros, em coortes de maior tamanho amostral e/ou provenientes de outros centros, serão necessários para melhor compreensão dos resultados. **Financiamento:** FAPESP, CNPq, CAPES, Faepex/Unicamp.

91. POTENCIAL DO FRC% COMO PARÂMETRO PARA ESTIMAR ESQUIZÓCITOS EM SANGUE PERIFÉRICO

Ripoli S, Oliveira LAM, Pessoto DS, Marcelino TE, Mourad SC, Bassitt RP

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Esquizócitos são fragmentos de eritrócitos resultantes de dano mecânico e estão associados a microangiopatias e distúrbios cardíacos e de grandes vasos. A identificação e quantificação de esquizócitos é um critério de diagnóstico e serve para seguimento destas doenças. A contagem microscópica manual (CMM) muitas vezes é imprecisa e subjetiva, pois existem diferenças na definição de esquizócitos entre laboratórios e analistas. Ultimamente, os contadores automatizados de células sanguíneas têm medido a quantidade relativa de glóbulos vermelhos (FRC%) utilizando o método de citometria de fluxo de fluorescência no canal de reticulócitos. A contagem de FRC% pode ser de interesse, uma vez que podem refletir as contagens de esquizócitos. **Objetivo:** Verificar os resultados de FRC% com a CMM de esquizócitos. **Método:** No período de abril a julho de 2017 foram incluídas amostras que apresentaram esquizócitos pelo método CMM. O método CMM consiste em contar o número de esquizócitos em um campo com 200 hemácias. O resultado é expresso em três faixas: raros (1 esquizócito por campo), moderados (2 a 6 esquizócitos por campo) e numerosos (acima de 6 esquizócitos por campo). As contagens foram realizadas por três analistas sem conferência. Verificamos as FRC% dentro de cada faixa. **Resultados:** Foram analisadas 50 amostras e obtivemos os seguintes resultados: entre 30 pacientes (60%) com raros esquizócitos, observou-se FRC% de 0,5% a 3,5%. Entre

os 18 pacientes (36%) com moderados esquizócitos, observou-se FRC% de 3,6% a 10%. Entre os 2 pacientes (4%), observou-se FRC maior que 10%. **Conclusão:** O diagnóstico de microangiopatias é de extrema importância, pois são doenças que ameaçam a vida. A identificação e quantificação de esquizócitos é um critério de diagnóstico importante. Na tentativa de buscar um método mais objetivo de quantificar os esquizócitos, comparamos CMM com o método automatizado FRC%. O método CMM é subjetivo e foi realizado por três analistas sem conferência, o que pode ter gerado erro de seleção das amostras. É promissor o fato de termos encontrado FRC% máximo e mínimo dentro de cada faixa de CMM. Este achado sugere que a FRC% se correlaciona de alguma forma com a contagem de esquizócitos. É necessário um estudo de larga escala, comparação com valores normais e possíveis interferentes do hemograma como microcitose para verificar se o FRC% tem utilidade no seguimento de pacientes com patologias.

92. INTERAÇÃO ENTRE AS HEMOGLOBINAS S E N-BALTIMORE: RELATO DE CASO

Batista THC^a, Santana RM^a, Arcanjo GS^a, Ramos CMA^a, Sobreira MJVC^a, Xavier AL^a, Menezes AG^a, Anjos ACD^b, Araujo ARL^a, Bezerra MAC^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivo: A hemoglobina (Hb) S é uma variante da globina β que, na posição 6 da cadeia β , tem o ácido glutâmico substituído pela valina (β^6 Glu- > Val). A Hb N-Baltimore é uma variante estrutural da Hb que não confere sintomatologia clínica em heterozigose, sendo os portadores assintomáticos. Resulta de uma mutação no códon 95 da globina β , ocorrendo substituição do aminoácido lisina por ácido glutâmico. O presente estudo teve como objetivo verificar a interação da Hb S com a Hb N-Baltimore em uma paciente atendida no hospital Hemope. **Material e métodos:** O portador destas variantes é uma paciente de 2 anos, do sexo feminino, acompanhado pelo Programa de Triagem Neonatal para hemoglobinopatias. Foi realizado o hemograma, a eletroforese alcalina de hemoglobinas, quantificação das hemoglobinas por meio da cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e sequenciamento do gene da globina β . **Resultados:** O hemograma da paciente demonstrou microcitose e normocromia. A eletroforese alcalina de hemoglobinas revelou migração de uma banda mais lenta que Hb A (sendo S-like confirmada por teste de solubilidade) e uma banda mais rápida que a Hb A, quantificadas por HPLC de troca catiônica (56,5% - Hb F, 28,8% - Hb X (com tempo de retenção de 1,58; 13% - Hb S e 1,7% - Hb A₂). O sequenciamento do gene da globina β revelou mutação no códon 95 (AAG - > GAG) em heterozigose, caracterizando a Hb N-Baltimore, bem como mutação no códon 6 (GAG - > GTG), relativo à Hb S. O estudo molecular familiar revelou a presença da Hb S em heterozigose no genitor e Hb N-Baltimore também em heterozigose na genitora. Observou-se também que a paciente aparentemente não apresenta sintomas clínicos característicos de doença falciforme, sendo, portanto, um quadro oligossintomático. **Discussão:** A associação dos procedimentos eletroforéticos e moleculares permitiram a caracterização dessas variantes de hemoglobina. Até o presente momento, não há relatos publicados na literatura sobre a interação aqui descrita, sendo esse o primeiro relato no Brasil. **Conclusão:** As possíveis interações intermoleculares entre as variantes deverão ser estudadas do ponto de vista de dinâmica molecular e funcional para melhor compreensão dessa associação.

93. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNIA TROMBÓTICA CONGÊNITA (PTT): RELATO DE CASO

Estevão IF

Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), São Carlos, SP, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica congênita é uma doença rara com incidência aproximada de 1 caso por milhão de indivíduos. Caracteriza-se por episódios recorrentes de anemia hemolítica microangiopática, plaquetopenia e graus variados de disfunção renal e neurológica. O quadro clínico é heterogêneo tanto em relação aos sinais e sintomas quanto à gravidade da doença, o que dificulta seu diagnóstico. A fisiopatologia da PTT está relacionada à deficiência da enzima metalo-

proteinase, ADAMTS 13, responsável pela clivagem e remoção dos grandes multímeros do fator de von Willebrand. O acúmulo desses multímeros ocasiona agregação plaquetária espontânea com consequente oclusão difusa das arteríolas e capilares. **Objetivos:** Descrever a ocorrência de PTT congênita sem disfunção renal e/ou neurológica e a dificuldade desse diagnóstico na ausência de avaliação hematológica. **Relato de caso:** A.L.S.G., sexo feminino, 6 anos de idade, internada com anemia severa, icterícia e petéquias disseminadas. Histórico de internações anteriores com o mesmo quadro clínico. Algumas vezes recebeu concentrado de glóbulos vermelhos, mas nunca plasma fresco congelado. Em todos os episódios a evolução foi favorável, com desaparecimento dos sinais e sintomas e normalização dos exames laboratoriais. Em nenhuma dessas ocasiões a paciente foi avaliada por hematologista. Nesta internação, a anemia era normocítica com importante anisocitose e eritroblastos circulantes. A bilirrubina indireta estava aumentada e o Coombs direto negativo. Os testes de avaliação renal eram normais e a paciente não apresentava manifestações clínicas sugestivas de dano neurológico. A presença de hemácias fragmentadas no sangue periférico observada pelo hematologista corroborou com a hipótese diagnóstica de púrpura trombocitopênica trombótica congênita. A paciente recebeu plasma fresco congelado, evoluindo com remissão completa do quadro. O resultado da atividade da enzima ADAMTS 13 foi menor que 5%, e a pesquisa de inibidor da ADAMTS 13 foi negativa. **Discussão:** A PTT congênita é uma doença extremamente rara, que coloca o paciente em risco de morte caso o tratamento adequado não seja instituído. É uma doença autossômica recessiva, com aproximadamente 100 casos descritos no mundo. Clinicamente é muito variável, o que dificulta seu diagnóstico, provavelmente subestimando essa prevalência. A fisiopatologia está relacionada à agregação plaquetária espontânea na microcirculação do cérebro, coração e rins. A plaquetopenia presente nesses casos é secundária ao consumo, enquanto a fragmentação eritrocitária e a hemólise são causadas por trauma mecânico decorrente do cisalhamento anormal das hemácias na microcirculação. A primeira manifestação da PTT congênita pode ser icterícia neonatal, mas pode manifestar-se apenas na idade adulta, geralmente na gestação. Episódios de plaquetopenia recorrentes são descritos e frequentemente confundidos com púrpura trombocitopênica imunológica. No caso exposto, os episódios se iniciaram com 1 ano de idade e a suspeita clínica, 4 anos após o início do quadro. O achado laboratorial que colaborou na formulação dessa hipótese foi a detecção de fragmentação eritrocitária na avaliação citológica do hematologista. **Conclusões:** A heterogeneidade dos sinais e sintomas da PTT dificulta o seu diagnóstico, sendo a avaliação do sangue periférico por profissional experiente uma importante ferramenta na investigação das anemias hemolíticas e/ou plaquetopenias. O diagnóstico correto pode modificar a evolução da doença e diminuir o risco de morte.

94. CARACTERIZAÇÃO DOS HAPLÓTIPOS DO CLUSTER DE PACIENTES COM HEMOGLOBINOPATIA SC DE PERNAMBUCO

Silva EN^a, Arcanjo GS^a, Xavier AL^a, Ramos CMA^a, Sobreira MJVC^a, Batista JVG^a, Batista THC^a, Araújo AS^b, Lucena-Araujo AR^a, Bezerra MAC^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivo: A doença falciforme SC é uma hemoglobinopatia que apresenta níveis equilibrados de HbS e HbC, e seus portadores cursam com uma evolução clínica mais branda em relação aos pacientes homozigotos para a HbS. Apesar de poucos episódios de síndrome torácica aguda (STA) e crises vaso-oclusivas (CVO), a incidência de necrose asséptica de cabeça de fêmur (NACF), retinopatia e complicações relacionadas com a gravidez são elevadas em pacientes SC. Vários fatores têm sido descritos como moduladores fenotípicos das doenças falciformes, dentre eles os haplótipos do gene da globina β . Diante disso, o objetivo deste trabalho foi caracterizar e determinar a frequência dos haplótipos do cluster β em pacientes SC. **Material e métodos:** Neste estudo, foram analisados 207 indivíduos com hemoglobinopatia SC provenientes do ambulatório de doenças falciformes do Hemope. O DNA foi isolado de leucócitos de sangue periférico pelo método de extração por fenol-clorofórmio. A identificação dos haplótipos foi feita por PCR seguida de restrição por endonucleases específicas. **Resultados:** Dos 207 alelos β analisados, identificou-se a presença do haplótipo CAR em 167 pacientes (80,6%);

Benin em 31 (15%); Senegal em 2 (1%); e atípico em 7 (3,4%). Em relação ao alelo β^c , o haplótipo I foi encontrado em 162 pacientes (78,3%); o II em 28 (13,5%); o III em 8 (3,9%); e o atípico em 9 (4,3%). Foram determinadas as seguintes combinações haplotípicas entre os pacientes: 130 CAR/CI (63%); 25 CAR/CII (12,1%); 3 CAR/CIII (1,4%); 9 CAR/ATP (4,3%); 23 BEN/CI (11,1%); 3 BEN/CII (1,4%); 5 BEN/CIII (2,4%); 2 SEN/CI (0,9%); e 7 ATP/CI (3,4%). No grupo de pacientes com o haplótipo CAR/CI (n = 130), foram observados 6 com NACF, 3 com retinopatia, 2 com STA e 28 com CVO (> 3/ano). Além disso, 18 pacientes desse grupo fazem uso de hidroxiureia. Nos demais grupos haplotípicos (n = 77), 4 pacientes apresentaram NACF; 2, retinopatia; 2, STA; e 15 apresentaram CVO (> 3/ano). Em relação à hidroxiureia, 6 pacientes desses grupos fazem uso dessa terapia. **Discussão:** Os resultados mostraram uma alta frequência do haplótipo β^c CAR e do haplótipo β^c I no estado de Pernambuco. Para essa população, a prevalência do haplótipo CAR parece estar relacionada a um pior prognóstico comparado com os demais haplótipos. **Conclusão:** O número de pacientes deve ser ampliado para que uma análise mais representativa seja elaborada.

95. AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NO GENE VDR NA SUSCETIBILIDADE AO DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Souza MBS^a, Martins DAP^a, Sobreira MJVC^a, Batista THC^a, Ramos CMA^a, Xavier AL^a, Oliveira JMF^a, Araújo AS^b, Lucena-Araujo AR^a, Bezerra MAC^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivo: A osteonecrose é uma complicação crônica e progressiva da anemia falciforme (AF) e ocorre devido à vaso-oclusão na microcirculação óssea, com infarto das superfícies articulares, especialmente de ossos longos (fêmur e úmero). Sabendo que a ocorrência da osteonecrose possui uma base multifatorial, variantes polimórficas de diversos genes têm sido bastante estudadas. O gene VDR é altamente polimórfico, com mais de 60 polimorfismos descritos. Esses polimorfismos podem afetar a função do VDR e assim, por consequência, a ação da vitamina D3. Dois dos polimorfismos frequentemente estudados (FokI e Cdx2) têm sido associados à baixa densidade mineral óssea e elevado risco de fratura. Assim, o objetivo do nosso trabalho é avaliar se existe associação entre os polimorfismos no gene VDR com a frequência de desenvolvimento da osteonecrose nos pacientes com AF. **Materiais e métodos:** O estudo foi do tipo caso-controle por comparação de grupos e as análises foram realizadas numa amostra de 197 pacientes com anemia falciforme, os quais foram divididos em pacientes que apresentaram osteonecrose (n = 83) e pacientes acima de 18 anos e que não apresentaram o desfecho clínico avaliado (n = 114). Foram selecionados dois polimorfismos do gene VDR [FokI (C > T) e Cdx2 (G > A)]. A genotipagem dos polimorfismos foi realizada por PCR em tempo real utilizando o sistema TaqMan®. **Resultados:** Para os estudos de associação genética, foram empregados modelos de análise dominante, codominante e recessivo, no qual o modelo codominante apresentou resultados que melhor representaram os dados obtidos nos pacientes HbSS. O genótipo homozigoto recessivo (TT) para o gene FokI apresentou-se como um fator de proteção contra a ocorrência da manifestação (p = 0,024). Da mesma forma, o polimorfismo Cdx2 (rs11568820) aparece como um fator protetor em seu genótipo heterozigoto (GA) (p = 0,046). Avaliando-se o risco cumulativo de desenvolvimento da osteonecrose para o polimorfismo FokI (rs2228570), foi observado que os pacientes com genótipo TT apresentaram uma menor taxa de desenvolvimento de osteonecrose do que os genótipos CC + CT (p = 0,036). Em relação ao polimorfismo Cdx2, não foram apresentadas diferenças significativas entre os genótipos quanto ao desenvolvimento cumulativo da manifestação (p = 0,194). **Discussão:** Os resultados corroboram com estudos da literatura, que afirmam que esses polimorfismos podem atuar conduzindo a um microambiente ósseo mais saudável, acarretando uma proteção contra o desenvolvimento de osteonecrose. Este estudo também é o primeiro a associar polimorfismos do VDR ao aumento na frequência de osteonecrose em pacientes com anemia falciforme. A compreensão desses fatores de risco genéticos para o desenvolvimento da osteonecrose torna-se necessária para fornecer novos conhecimentos sobre a patogênese desta doença e, eventualmente, oferecer oportunidades para o seu tratamento, que atualmente é limitado. **Conclusão:** Diante do exposto, concluímos que os polimorfismos aqui descritos apresentaram-se

como fatores de proteção para a ocorrência de osteonecrose nos pacientes com anemia falciforme.

96. AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NO GENE BMP6 COM O DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Souza MBS^a, Martins DAP^a, Santana RM^a, Sobreira MJVC^a, Ramos CMA^a, Xavier AL^a, Arcanjo GS^a, Araújo AS^b, Lucena-Araujo AR^a, Bezerra MAC^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: A osteonecrose decorre do infarto das superfícies articulares devido à vaso-oclusão na microcirculação óssea, caracterizando assim uma importante causa de morbidade na anemia falciforme (AF). Algumas evidências mostram uma contribuição genética no desenvolvimento da osteonecrose. Desse modo, polimorfismos em alguns genes, entre eles o BMP6, têm sido alvo de estudos. A BMP6, pertencente à família das proteínas morfogênicas ósseas (BMPs), está associada à indução da formação óssea endocondral e homeostase da cartilagem. Polimorfismos no gene do BMP6 promovem alterações em suas funções, resultando em complicações metabólicas nos indivíduos afetados. Assim, o objetivo do nosso trabalho é investigar a associação de polimorfismos do gene BMP6 com o desenvolvimento de osteonecrose em pacientes com AF. **Material e métodos:** O estudo foi conduzido por comparação de grupos e as análises foram realizadas numa amostra de 197 pacientes com AF, os quais foram divididos em casos ($n = 83$), pacientes que apresentaram osteonecrose; e controles ($n = 114$), pacientes que não apresentaram as manifestações clínicas. Foram selecionados 6 polimorfismos do gene BMP6 (rs3812163, rs270393, rs1225934, rs449853, rs267196 e rs267201). A genotipagem dos polimorfismos foi realizada por PCR em tempo real utilizando o sistema TaqMan[®]. **Resultados:** Os polimorfismos rs3812163 (T > A) e rs267201 (A > G) do gene BMP6 mostraram-se associados ao desenvolvimento de osteonecrose ($p < 0,0001$), demonstrando o genótipo homozigoto recessivo (AA) (rs3812163) e o genótipo heterozigoto (AG) (rs267201) como fatores protetores contra o desenvolvimento da osteonecrose. Avaliando o risco cumulativo para o desenvolvimento da osteonecrose, observamos que os pacientes com genótipo TT e TA apresentaram uma maior taxa de desenvolvimento de osteonecrose que os AA (rs3812163) ($p = 0,003$). Em relação ao risco cumulativo do rs267201, observamos que os pacientes com genótipo AG apresentaram uma menor taxa de desenvolvimento de osteonecrose que os AA e GG ($p < 0,0001$). **Discussão:** Os nossos resultados foram semelhantes a alguns estudos realizados na Inglaterra e nos Estados Unidos, nos quais polimorfismos neste gene estavam associados enquanto fator protetor para osteonecrose. Nosso estudo é o primeiro do Brasil a associar polimorfismos no BMP6 ao aumento na frequência de osteonecrose em pacientes com AF. Embora os polimorfismos avaliados tenham um possível potencial protetor contra o surgimento de osteonecrose, a avaliação funcional dos níveis de transcritos e das proteínas codificadas da via do BMP6 também é importante para entendermos as variantes na modulação dos fenótipos apresentados por pacientes AF com osteonecrose. **Conclusão:** Face ao exposto, concluímos que os polimorfismos do BMP6 rs3812163 (A > T) e rs267201 (A > G) se mostraram, em seu genótipo homozigoto variante e heterozigoto, respectivamente, como fatores de proteção contra a ocorrência de osteonecrose na amostra populacional estudada.

97. VALIDAÇÃO DA TÉCNICA DE PIROSEQUENCIAMENTO PARA A CLASSIFICAÇÃO DAS HEMOGLOBINOPATIAS

Martino CC^a, Alencar CS^{b,c}, Sabino EC^a

^a Instituto de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo (IPESP), São Paulo, SP, Brasil

^c LIM 03 Laboratório de Medicina Laboratorial, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: O objetivo deste estudo foi padronizar a técnica de pirosequenciamento para a classificação das hemoglobinopatias de amostras provenientes de quatro estados brasileiros: São Paulo, Rio de Janeiro,

Minas Gerais e Pernambuco. **Casuística/Metodologia:** Foi realizado um estudo de coorte transversal entre o período de março de 2015 a fevereiro de 2016, compreendendo a população de 400 pacientes com hemoglobinopatias. O ensaio foi desenhado para amplificar 9 pares de base do gene HBB, no qual utilizamos 10 ng de DNA para amplificação da PCR. Para a classificação das hemoglobinopatias AS, Hb SS, Hb SC, foi utilizada a técnica de pirosequenciamento usando o kit PyroMark Gold, método de sequenciamento enzimático que funciona baseando-se na detecção do pirofosfato (PPi). A técnica permite o sequenciamento rápido de sequências de DNAs curtos, podendo ser utilizado para análise de SNPs. As análises foram realizadas no software disponibilizado pelo fabricante, denominado Pyrograma (PQ24 Software) versão 2.1. **Resultados:** Das 400 amostras analisadas, 293 (73%) SS; 81 (20%) SC; 25 (6%) AS; e 1 não foi possível sequenciar. **Discussão:** A classificação das hemoglobinopatias é de suma importância para o diagnóstico preciso da doença e aconselhamento pré-marital e pré-natal, tratamento mais adequado e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Essa técnica otimiza a liberação dos resultados por permitir a utilização em grande escala comparada à técnica de HPLC (cromatografia líquida de alta eficiência). **Conclusão:** A técnica de pirosequenciamento para a detecção das mutações relacionadas ao gene HBB é uma ferramenta de alta confiabilidade para a classificação das hemoglobinopatias e que se mostrou adequada para testagem em larga escala.

98. ALTOS NÍVEIS DE ESFINGOMIELINA NO PLASMA DE PACIENTES COM ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE IDIOPÁTICA – UMA POSSÍVEL FISIOPATOLOGIA AINDA NÃO DESCRITA

Rabelo IB^{a,b,c}, Cruz BR^a, Yamakawa PE^a, Chiba AK^a, Moritz E^a, Barros MMO^a, Rodrigues CA^a, Silva IDC^a, Bordin JO^a

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas, MG, Brasil

^c Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS), Alfenas, MG, Brasil

Introdução: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é definida pela diminuição da sobrevivência dos eritrócitos mediada pela fixação do complemento ou imunoglobulinas na membrana eritrocitária. É idiopática em cerca de 50% dos casos e de ocorrência rara (1-3/100 mil/ano). A fisiopatologia da AHAI é complexa e não completamente elucidada. O perfil metabólico envolvido na doença ainda não foi descrito e pode ser a chave para novas descobertas acerca do mecanismo de hemólise autoimune. **Objetivo:** Descrever a principal teoria que justifica o aumento de esfingomielina nos pacientes com AHAI em comparação com controles hígidos. **Materiais e métodos:** Analisamos o plasma de 31 pacientes com AHAI comparados com 150 controles brasileiros hígidos através de espectrometria de massa – kit AbsoluteIDQ p180 (Biocrates, Áustria). A análise estatística foi realizada pelo software disponível no site metaboanalyst.ca. **Resultados:** Foram encontrados 172 metabólitos no plasma dos 31 pacientes, 95 com significância estatística. Dentre os 25 principais metabólitos, um deles foi a esfingomielina, um esfingolípido componente da membrana plasmática cujo metabolismo gera mediadores envolvidos em diversas funções celulares — regulação de crescimento, diferenciação, proliferação e apoptose. **Discussão:** A clivagem de esfingomielina em ceramida pela esfingomielinase ácida tem impacto direto na fisiologia da membrana plasmática, modificando a transmissão de sinais e a atividade de linfócitos T, importantes na redução da resposta autoimune e modulação da atividade autorreativa através da ação de linfócitos T CD4+ específicos — T regulatórios. Linfócitos Treg enviam sinais inibitórios às células apresentadoras de antígenos e/ou aos linfócitos T efetores, mediados por citocinas (IL-10, expressão da molécula inibitória CTLA-4, produção de micro-RNAs inibitórios). Como a formação dos exossomos contendo micro-RNAs inibitórios depende diretamente da geração de ceramida (por ação da esfingomielinase neural 2 – NMSase2), é muito provável que a supressão de linfócitos T regulatórios a partir de micro-RNAs dependa da geração de ceramida a partir da degradação de esfingomielina. Linfócitos Treg dependem da ligação do CD28 (molécula coestimulatória de linfócitos T) em sua superfície para sobrevivência e manutenção da atividade supressora. Como a indução da atividade das esfingomielinases ácidas após ligação do CD28 também é necessária para a degradação de esfingomielina e geração de ceramida em linfócitos Treg, isto poderia ser estendido in vivo. **Conclusão:** O aumento de esfingomielina nos pacientes com AHAI pode estar intimamente ligado ao desequilíbrio de função dos linfócitos Treg no reconhecimento entre antígenos self e no self, interferindo no processo gerador da

autoimunidade. Este achado é o ponto de partida para melhor compreensão da fisiopatologia da doença e, com a progressão dos ensaios clínicos, para detecção futura de novos métodos terapêuticos.

99. ASSOCIAÇÃO DO SNP RS6601330 NO GENE TNKS1 COM DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME ORIUNDOS DA FUNDAÇÃO HEMOPE

Xavier AL^a, Martins DAP^a, Batista JVG^a, Silva EN^a, Domingos IF^a, Falcão DA^a, Anjos ACD^b, Araújo AS^b, Lucena-Araújo AR^a, Bezerra MAC^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivos: Análises de *Wide Genome Association Studies* (WGAS) têm destacado o gene TNKS como potencial modulador da fisiopatologia da anemia falciforme. A principal função desse gene consiste no metabolismo do comprimento telomérico através da regulação de fatores proteicos que controlam o acesso da enzima telomerase. Nossos objetivos consistiram em verificar a existência de associação entre o polimorfismo rs6601330 do gene TNKS1 e as principais manifestações clínicas e laboratoriais dos pacientes com anemia falciforme da Fundação Hemope.

Material e métodos: Foram utilizadas 442 amostras de DNA de pacientes atendidos pelo ambulatório da Fundação Hemope, sendo 210 amostras correspondentes ao grupo pediátrico (< 18 anos) e 232 amostras correspondentes ao grupo adulto (> 18 anos). A determinação dos genótipos para o SNP rs6601330 (A > T) TNKS1 se deu por PCR alelo específica, utilizando um conjunto de quatro primers, dos quais dois amplificavam uma região conservada do gene (controles da reação) e os outros dois eram destinados à amplificação dos alelos selvagem e/ou polimórfico. A não amplificação de um dos primers específicos implicou em homozigose para o outro alelo. **Resultados e discussão:** Em relação à coorte pediátrica, 125 pacientes possuíam o genótipo AA (125/210; 59%); 79, o genótipo AT (79/210; 38%); e 6 pacientes, o genótipo TT (6/210; 3%). Para a coorte adulta, 162 (162/232; 70%) possuíam o genótipo AA; 59, o genótipo AT (59/232; 25%); e 11, o genótipo TT (11/232; 5%). Para a coorte pediátrica, pacientes heterozigotos e homozigotos variante apresentaram maiores níveis de BbT e BbI (BT valor mediano: 2,59 mg/dL BI valor mediano: 2 mg/dL p = 0,02 e p = 0,04, respectivamente) quando comparados com pacientes com genótipo homozigoto normal (BT valor mediano: 1,52 mg/dL; BI valor mediano: 1,23 mg/dL). No que diz respeito à coorte adulta, não foi encontrada significância estatística entre os parâmetros laboratoriais analisados e o polimorfismo em questão. Também não foi encontrada nenhuma relação entre o genótipo dos pacientes de ambas as coortes e as manifestações clínicas analisadas. Até o presente momento, apenas um estudo descrito na literatura tem analisado o comprimento telomérico de amostras de pacientes com anemia falciforme, e ele constatou que esses pacientes possuíam menor comprimento telomérico quando comparados ao grupo controle (indivíduos saudáveis), todavia essa análise foi baseada no comprimento telomérico em si e não nos componentes regulatórios dessa estrutura cromossômica. Por outro lado, não se tem bem estabelecido o papel funcional do gene TNKS1 em relação à fisiopatologia da anemia falciforme, e para tanto são necessários estudos funcionais que possibilitem elucidar os mecanismos pelos quais o comprimento telomérico pode influenciar processos fisiopatológicos que culminam em eventos clínicos e laboratoriais característicos da anemia falciforme. **Conclusão:** Nossos resultados mostraram que o polimorfismo analisado não possui influência significativa nos parâmetros clínicos e laboratoriais dos pacientes com anemia falciforme oriundos da Fundação Hemope.

100. HEMOGLOBINA BONN: UMA RARA ALTERAÇÃO ESTRUTURAL DA HEMOGLOBINA CAUSANDO FALSA HIPÓXIA NA OXIMETRIA DE PULSO

Nogueira FM^a, Fonseca GH^a, Dezan M^b, Yokomizo IK^c, Suganuma LM^a, Brandão AAG^a, Dinardo CL^b, Mendrone-Junior A^b, Rocha V^c, Gualandro SFM^c

^a Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As hemoglobinas instáveis decorrem de mutações nos genes das cadeias globínicas que causam diminuição da solubilidade da molécula e precipitação no interior dos eritrócitos. Dentre as mais de 1.200 variantes da hemoglobina, aproximadamente 150 são instáveis, causando quadros clínicos muito heterogêneos, dependendo da gravidade do defeito molecular. **Relato de caso:** Nós descrevemos o caso de uma mulher de 53 anos, assintomática, apresentando alteração na saturação periférica de oxigênio (SpO₂) observada na oximetria de pulso e não confirmada na gasometria arterial. Na consulta inicial, apresentava SpO₂: 62%; gasometria arterial: pH: 7,42; pO₂: 136; SO₂: 97%; hemograma normal; reticulócitos 2% (100 000/mm³); eletroforese de hemoglobina normal; ausência de meta-hemoglobinemia; e teste de instabilidade de hemoglobina com isopropanol positivo. Com a hipótese diagnóstica de hemoglobina instável associada, a medida de saturação de oxigênio falsamente baixa foi realizada por espectrofotometria, sendo detectado um pico adicional de absorção em 668 nm, conforme previamente descrito para hemoglobina Bonn (Hb Bonn). O DNA genômico foi então isolado utilizando QIAamp DNA Blood Kit (Qiagen). A amplificação da PCR foi realizada com primers $\alpha 1/2-F - 5'-CCAAGCATAAACCTGGCGC-3'$ e $A1-R - 5'-CACGGGGTTCGGGTGCAG-3'$. O produto da PCR foi purificado e sequenciado utilizando a metodologia Sanger padrão com kit ABI BigDye Terminator v3.1 e primers universais ($\alpha 1/2-2F - 5'-CACAGGCCACCTCAACCGT-3'$; $\alpha 1/2-2R, 5'-GCCATCTCGCCCTCGACC-3'$). O sequenciamento do gene da alfa-globina revelou uma mutação c.299C > G (GenBank®, NM_000558) no éxon2 do gene HBA1, resultando em uma troca H87D, mutação característica da hemoglobina Bonn. **Conclusão:** A Hb Bonn foi descrita em 2008 e, de acordo com o nosso conhecimento, este é o primeiro caso brasileiro a ser descrito e o terceiro da literatura. A Hb Bonn é uma mutação na cadeia globínica $\alpha 1$ com pico de absorção da oxi-hemoglobina em 668 nm. Isto resulta em uma medida de saturação de oxigênio falsamente baixa pela oximetria de pulso devido ao cálculo incorreto na medida realizada em 660 nm. Análise genotípica é o método que permite o diagnóstico definitivo. Este caso, embora raro, ressalta a importância de incluir as anormalidades da hemoglobina no diagnóstico diferencial das causas de saturação baixa de oxigênio, especialmente naqueles com discrepância entre a saturação de oxigênio medida por oximetria de pulso e a saturação medida na gasometria arterial.

101. INFLUÊNCIA DOS POLIMORFISMOS T-786C E VNTR (4A/B) NO GENE ENOS COM O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇA CEREBROVASCULAR EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM ANEMIA FALCIFORME

Arcanjo GS^a, Domingos IF^a, Medeiros RLB^a, Batista JVG^a, Batista THC^a, Santana RM^a, Anjos ACD^b, Araújo AS^b, Lucena-Araújo AR^a, Bezerra MAC^a

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Objetivo: A ocorrência de vaso-oclusões tem um papel determinante na origem da maioria dos sinais e sintomas presentes no quadro clínico dos pacientes com anemia falciforme (AF), destacando-se o acidente vascular cerebral (AVC), que acomete principalmente crianças. Atualmente, a ultrassonografia por doppler transcraniano (DTC) é a única ferramenta disponível para a identificação do risco de desenvolvimento do AVC. Um mecanismo que pode estar relacionado com o AVC na AF é a biodisponibilidade de óxido nítrico (ON), gás sinalizador sintetizado pelo óxido nítrico-sintase endotelial (eNOS). Os polimorfismos T-786C e VNTR (4a/b) descritos no gene da eNOS foram associados com a diminuição dos níveis de ON e, portanto, com o possível risco de AVC. Com isso, o objetivo deste trabalho foi investigar a associação de polimorfismos no gene eNOS com o desenvolvimento de doença cerebrovascular nos pacientes pediátricos portadores de anemia falciforme acompanhados no serviço de hematologia e hemoterapia da Fundação Hemope, no estado de Pernambuco. **Materiais e métodos:** Foram incluídos 178 pacientes, com média de idade de 9,7 anos (3,8 – 14,8) acompanhados pela Fundação Hemope. Foi realizada a análise de prontuários médicos para coleta de dados clínicos desses pacientes. A genotipagem foi feita por PCR, seguida de digestão enzimática pela endonuclease *MspI* para o polimorfismo T-786C e PCR alelo-específica para o VNTR (4a/b). Com base na velocidade do fluxo sanguíneo cerebral, medida pelo DTC, os pacientes foram agrupados em: DTC normal (120 pacientes; 67,4%), DTC condicionante (38 pacientes; 21,4%) e DTC alto risco (20

pacientes; 11,2%). **Resultados:** Para o polimorfismo T-786C, 98 pacientes (55,4%) apresentaram o genótipo homozigoto selvagem (TT), seguido por 68 pacientes (38,4%) com genótipo heterozigoto (TC) e 11 pacientes (6,2%) com genótipo homozigoto variante (CC). Para o VNTR (4a/b), 108 pacientes (60,6%) apresentaram o genótipo b/b, 62 pacientes (35%) foram a/b e 8 (4,4%) pacientes foram a/a. A taxa de AVC encontrada foi de 3,3% (6 pacientes), dos quais 33% (2 pacientes) possuíam genótipo CC para o polimorfismo T-786C e 66% (4 pacientes) eram TT + TC. O genótipo homozigoto variante CC do polimorfismo T-786C mostrou-se associado com o desenvolvimento de AVC ($p = 0,046$; OR = 9,0; IC (95%) = 1,45-55,84). No entanto, quando comparado com o DTC, não foi encontrada nenhuma associação entre os grupos utilizando os diferentes modelos genéticos ($p > 0,05$). Com relação ao polimorfismo VNTR (4a/b), não foi encontrada nenhuma associação estatística significativa com os achados clínicos relacionados ($p > 0,05$). **Discussão:** O ON desempenha um importante papel no desenvolvimento do AVC. Por este motivo, o gene eNOS tornou-se um candidato considerável como influenciador genético que pode modular o risco de AVC na AF. Neste estudo, foi possível encontrar uma associação do polimorfismo T-786C com o risco de AVC, corroborando com dados previamente descritos na literatura. No entanto, ainda se faz necessário a realização de estudos futuros com uma amostra populacional maior para a confirmação desta associação. **Conclusão:** Diante do exposto, concluímos que o polimorfismo do eNOS T-786C mostrou-se, em seu genótipo homozigoto variante, como fator de risco para a ocorrência de AVC na amostra populacional estudada.

102. ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO DO GENE IL10 (RS1800896) COM ÚLCERA DE MEMBROS INFERIORES EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Farias ICC^a, Arcanjo GS^b, Farias JVC^a, Pinto BAT^a, Ó KPD^a, Mendona TF^a, Vasconcelos LRS^c, Falcão DA^b, Bezerra MAC^b, Cavalcanti MDSM^a

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

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Centro de Pesquisas Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Recife, PE, Brasil

Introdução: As úlceras de membros inferiores (UMIs) constituem uma das manifestações clínicas mais comuns da anemia falciforme (AF), uma doença monogênica com grande variabilidade clínica entre os pacientes. As úlceras têm um impacto considerável na qualidade de vida dos pacientes com AF e, apesar dos fatores que levam ao desenvolvimento das UMIs ainda não terem sido muito bem definidos, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) de alguns genes podem influenciar no seu desenvolvimento. A interleucina 10 (IL-10) é uma citocina anti-inflamatória secretada por linfócitos e monócitos responsável por contrabalancear os efeitos do TNF e outras moléculas pró-inflamatórias. O polimorfismo no gene IL10 (rs1800896) tem sido relacionado com alteração nos níveis da citocina IL-10. Assim, considerando que pacientes com AF apresentam quadros clínicos variados que dificultam a tomada de decisão terapêutica e de cuidados de saúde em geral, a identificação de padrões biológicos que influenciem na modulação fenotípica é útil na melhoria da sobrevida e da qualidade de vida dos doentes. **Objetivos:** Avaliar a associação do polimorfismo no gene IL10 (rs1800896) relacionado à inflamação, com a suscetibilidade à ocorrência de UMIs em pacientes com AF. **Metodologia:** Foram incluídos 331 pacientes com AF, classificados de acordo com a presença/histórico ou ausência de úlcera de membros inferiores. Destes, 130 apresentam ou já apresentaram lesões conclusivas de UMIs, definindo o grupo caso do presente estudo. Como controles, foram estudados 201 pacientes maiores de 18 anos que não apresentaram, em nenhum momento da vida, lesões conclusivas de úlcera de membros inferiores. A detecção do polimorfismo IL10-1082 G/A (rs1800896) foi realizada por PCR em tempo real (qPCR). As análises estatísticas foram feitas pelo teste exato de Fisher e teste de qui-quadrado utilizando o software SPSS 19.0. **Resultados:** A análise genotípica do polimorfismo do IL10 -1082 G/A (rs1800896) não apresentou nenhum resultado estatisticamente significativo ($p = 0,6159$) quando comparados os dois grupos. Da mesma forma, a análise alélica não mostrou nenhum resultado estatisticamente significativo ($p = 0,6865$). **Conclusões:** Em nosso estudo, o polimorfismo estudado parece não estar associado com o desenvolvimento de UMIs, em nossa amostra de pacientes com AF.

103. COLD AUTOANTIBODIES AUTOIMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA (AIHA) PRESENTING WITH SCLEROSING MESENTERITIS: AN ASSOCIATION OF TWO RARE CONDITIONS

Cavalcante EM, Zampieri JP, Menezes Y, Loss SR, Langhi MM, Carvalho LM, Baiocchi OC, Bordin JO

Centro de Oncologia, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Cold agglutinin disease (CAD) is a rare condition characterized by the presence of hemolytic anemia associated with antibodies (most commonly IgM) directed against polysaccharide antigens on the RBC surface. We report a case of AIHA associated with sclerosing mesenteritis, an even rarer inflammatory condition. **Case report:** A 54-year-old male of Chinese descent presented with upper abdominal pain, bloating and vomiting for three days. He had neither pre-existing diseases nor other complaints, except for a long history of transient jaundice. A tender abdomen, but no palpable masses were present. CT scan showed signs of partial small bowel obstruction with intestinal distension and abrupt ileal stenosis; splenomegaly was also observed. Mild normocytic anemia (hemoglobin 7.5 g/dL), increased bilirubin at 11.4 mg/dL, DHL at 630 IU/L, and haptoglobin below the detection limit supported biochemical evidence of hemolysis. The direct antiglobulin test was indeterminate due to the strong presence of agglutinins. Clonal IgM (= 1,560 mg/dL) was present with normal serum IgG and IgA levels. Neoplastic and rheumatologic screening were performed and showed no evidence of any underlying condition. The patient underwent two explorative laparotomies with adhesiolysis and mesenteric biopsies; an enterectomy was not necessary. Warmed blood transfusion was needed before surgery. Anatomopathological examination showed a fibro-inflammatory process of the mesenteric tissue with fibroblastic proliferation without atypia immersed in collagen deposition with patches of histiocytic reaction and lymphoplasmacytic infiltrates. The clinical and histological features suggested sclerosing or retractile mesenteritis. During the postoperative course, the patient received corticosteroid-based therapy with Prednisone 1 mg/kg/day with fast improvement of the abdominal symptoms and decrease of the hemolytic and inflammatory parameters. Hemoglobin levels were stable until the patient was discharged from hospital. Although the patient maintained a good response to the initial therapy and remained asymptomatic, hemolysis was still observed indicating that a second line therapy should be considered. **Discussion:** AIHA is a disorder caused by autoantibodies directed against self red blood cells. It is usually classified as warm AIHA, CAD or mixed type. Although the incidence of AIHA is 1:100,000, the CAD incidence alone is 1:1,000,000; it accounts for about 15% of all cases of AIHA. Cold agglutinins can result from a paraneoplastic or neoplastic growth of a single B lymphocyte clone, as well as following infections or trauma. It has been associated with a B-cell lymphoproliferative disease in up to 75% of patients. Sclerosing mesenteritis, also called retractile mesenteritis or mesenteric lipodystrophy, is a rare idiopathic disorder involving the mesenteric tissue. This non-neoplastic inflammatory process is characterized by the presence of fat necrosis, chronic inflammation and fibrosis. Since its description, very few cases (less than 200) have been reported. The etiology of the disease is not yet understood and its association with lymphomas and other inflammatory and autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus and autoimmune hemolytic anemia suggests that possible immune mechanisms are involved in its pathogenesis. As far as we know, only one case of warm AIHA associated with sclerosing mesenteritis has been reported in the literature so far.

104. EFICÁCIA DO GEL DE ARNICA NO ALÍVIO DA DOR NA ÚLCERA DE PERNA NA DOENÇA FALCIFORME

Queiroz AMM, Moraes DC, Baima A

Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: A dor pode ser classificada em aguda ou crônica e, segundo seus efeitos fisiopatológicos, em nociceptiva e neuropática. Na doença falciforme, podemos encontrar todos os estes tipos de dor, sendo fundamental essa busca por novos tratamentos. Dependendo dos níveis de dor, são realizados tratamentos analgésicos, anti-inflamatórios, opioides fracos e opioides fortes. A ideia da realização da arnica tópica foi lembrando

as indicações do seu uso, *Lychnophora passerina* (Asteraceae), popularmente conhecida como arnica, é indicada para tratar a inflamação, dor, reumatismo, contusões e picadas de insetos na medicina tradicional brasileira.

Material e métodos: Para este estudo de caso, foi selecionado um paciente de 37 anos, do sexo masculino, negro, portador de SS, matriculado no Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), no Rio de Janeiro, e apresentando lesão ulcerada maleolar medial direita de 11 anos de evolução. A ferida apresentava, inicialmente, medidas de 4,5x5,5 cm em seu maior eixo, fundo granuloso, parcialmente recoberto por esfacelo aderido. A ulceração era extremamente dolorosa, fazendo com que o paciente utilizasse medicação opioide com regularidade e impedindo uma adequada abordagem da ferida durante a realização dos curativos.

Objetivo: Avaliar se o gel de arnica é eficaz no tratamento da dor na úlcera de perna durante e após a realização do curativo. **Materiais e métodos:** Durante o período de utilização da arnica tópica em forma de gel a 10%, o paciente foi acompanhado regularmente pela equipe da sala de curativos do Hemorio. As trocas de curativos eram realizadas duas vezes por semana na unidade de saúde e, nos demais dias da semana, o paciente era instruído para efetuar a troca diária domiciliar. No Hemorio, a ferida era inicialmente irrigada com solução salina aquecida e solução de poli-hexamida. Posteriormente, era aplicada fina camada do gel na região perilesional. Devido ao prurido relatado, foi adicionado o uso concomitante de dexametasona 1 mg/g pomada em torno da ferida. Por fim, era posicionada uma compressa não aderente com emulsão de petrolato diretamente sobre a úlcera. O paciente era então orientado a fazer um registro em forma de tabela sobre os níveis de dor de acordo com EAD (nível analítico da dor) após 1 hora, 6 horas e 12 horas da realização do curativo.

Resultados: No primeiro dia de tratamento, a intensidade da dor da úlcera foi de 10 para 5, com curativo realizado pela enfermeira. Uma hora após a aplicação, o índice de dor caiu para 3 em 10 e, 6 e 12 horas após a aplicação, o índice de dor foi zero. No dia seguinte, paciente apresentou na sala de curativos uma pontuação de dor de 4 (curativo realizado pela enfermeira). Após a aplicação diária do gel de arnica, o paciente não exigiu opioides orais para tratar a dor da úlcera. A melhora efetiva da dor fez com que o paciente realizasse manipulação com debridamento da úlcera, o que contribuiu para sua melhora. **Conclusão:** O gel de arnica parece ser um método efetivo e eficaz para tratar a dor de úlceras nas pernas falciformes. Além disso, evita a necessidade de opioides orais para tratar a dor, sendo mais acessível em relação ao patch de lidocaína. É importante ressaltar que o paciente em questão, mesmo após 3 meses do tratamento inicial, não apresenta mais dor na úlcera, sem inclusive utilizar analgésicos orais.

105. APLICAÇÃO DE ESCORE BAYESIANO PARA DETERMINAR RISCO DE MORTE EM UMA COORTE DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Fonseca GH^a, Graca LIV^a, Souza R^b, Suganuma LM^a, Brandão AAGS^a, Rocha V^c, Gualandro SFM^c

^a Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto do Coração (InCor), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução e objetivo: Adultos com doença falciforme (DF) são difíceis de serem classificados em esquemas prognósticos de mortalidade. Até agora nenhum marcador clínico, laboratorial ou molecular foi efetivo em prever o risco de morte desses pacientes. O objetivo desse estudo foi testar a habilidade do escore de gravidade obtido por análise bayesiana em prever o risco de morte em uma coorte de pacientes de um centro de atendimento terciário. **Método:** Pacientes ≥ 18 anos com DF acompanhados por, no mínimo, 2 anos foram incluídos no estudo. Em nosso ambulatório, temos seguido pacientes com DF desde 1992. Na data em que foi completado 2 anos de seguimento, os dados clínicos e laboratoriais necessários foram coletados e colocados na planilha do NIH Bayesian score, disponível on-line (bios.ugr.es/dss-calculator). O calculador gera um escore de 0 a 1. Os pacientes foram acompanhados até 2016. Foram excluídos pacientes nos quais faltaram mais que 3 dados. A análise de sobrevida foi feita através de curvas de Kaplan-Meier, divididas em quartis de diferentes níveis de escore; o teste de log rank foi usado para comparação das curvas. **Resultado:** Foram incluídos no estudo 328 pacientes (243 SS e S β talassemia e 85 SC). O tempo médio de seguimen-

to foi 6,8 anos (2 a 25). Nesse período, 64 pacientes morreram (53 SS/S β e 11 SC). Os pacientes no grupo com escore mais alto ($> 0,72$) tiveram maior mortalidade ($p = 0,009$). Entre os pacientes do grupo SS/S β que morreram durante o seguimento, 58% tinham escore $> 0,72$ e, entre os SC, apenas 18,2% tinham esse escore. **Discussão e conclusões:** Pelo nosso conhecimento, esta é a primeira validação externa do NIH Bayesian Score com avaliação de mortalidade. Nós conseguimos identificar um grupo de alto risco de mortalidade, especialmente após 5 anos de seguimento. O escore foi melhor para prever risco de morte em SS e S β do que em SC. Este estudo tem limitações pelo seu caráter retrospectivo e consequente falta de alguns dados clínicos e laboratoriais. Apesar da necessidade de estudos prospectivos para reforçar estes achados, este modelo de escore para avaliação da gravidade da DF pode ser útil na tomada de decisão para tratamento, incluindo a indicação de transplante de medula óssea, especialmente em pacientes SS e S β talassemia.

106. ATENÇÃO INTEGRAL ÀS PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME NA MACRORREGIÃO TRIÂNGULO SUL DO ESTADO DE MINAS GERAIS – OFICINAS DE CAPACITAÇÃO

Sousa FL^a, Silva MPC^a, Martins GP^b, Silva SB^a, Santos AO^a, Santos ZCD^a, Silva KFN^a, Souza HM^a, Silva SS^a

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

^b Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba, MG, Brasil

Objetivo: Os programas populacionais de doenças falciformes (DF) só têm impactos sociais e éticos se incorporarem ao diagnóstico precoce ações que otimizam a eficácia das ações preventivas e profiláticas na redução da morbimortalidade. Há necessidade de acompanhamento por equipe multiprofissional, responsável por cuidados sociais, acesso às informações/ orientações genéticas aos familiares e acesso aos serviços e medicamentos essenciais. Os profissionais de saúde da atenção básica e de serviços de pronto-atendimento precisam de treinamento sobre abordagem das intercorrências, bem como estratégias de prevenção dos eventos agudos, e mesmo como encaminhar estes pacientes para serviços de referência. A macrorregião triângulo sul do estado de Minas Gerais tem Uberaba como município sede e é constituída por 27 municípios, com população total de 714.106 habitantes. Este projeto teve como finalidade qualificar os profissionais da atenção primária em relação ao tema DF e estabelecer o fluxo de atendimento nessa região. **Metodologia:** Realização de duas oficinas, com duração de 8 horas cada. Os temas apresentados foram: aspectos gerais da doença falciforme, atenção e cuidado com as pessoas com DF, reconhecimento da rede de atenção à saúde e à intersectorialidade. A primeira oficina ocorreu nos municípios que têm pacientes com DF. O público-alvo foi composto por médicos, enfermeiros, dentistas, assistentes sociais, técnico de enfermagem, auxiliares bucais e agentes comunitários da atenção básica e de pronto-atendimentos desta região. Esta intervenção foi avaliada com pré e pós-teste. A segunda oficina aconteceu em Uberaba, com a finalidade de elaborar um fluxo de assistência contemplando cada nível de atendimento. Inicialmente, foram realizadas palestras que capacitaram o grupo para elaborar o fluxo de assistência aos pacientes com DF da nossa região. **Resultados:** Todos os 27 municípios participaram da primeira oficina, através de 358 servidores, sendo 51 médicos, 9 auxiliares em saúde bucal, 50 dentistas, 29 auxiliares e técnicos em enfermagem, 103 enfermeiros, 105 agentes comunitários e 20 assistentes sociais. Através da avaliação do pré e pós-teste, houve aumento do conhecimento sobre os cuidados de DF em todas as categorias. Na segunda oficina, tivemos representantes de 10 municípios, sendo 36 servidores de unidades básicas de saúde, 51 acadêmicos, 24 da atenção secundária e terciária, 2 docentes, 10 pacientes e familiares e 4 participantes de organizações não governamentais de apoio à infância e à saúde. Foram coletados dados que serão utilizados para a elaboração de uma cartilha contendo informações dos serviços disponibilizados aos pacientes em cada município. **Discussão e conclusão:** Nas oficinas, ficou evidenciado o interesse dos profissionais pelo tema e a dificuldade de participar de atividades fora dos seus municípios de origem. Os profissionais demonstraram grande interesse em educação permanente. Nas oficinas, o momento em conjunto com as diversas categorias permitiu a contribuição dos diversos saberes para a construção das boas práticas. A equipe teve acesso à relato da vivência dos profissionais, o que permite melhor conhecimento da realidade local e melhoria do acesso dos pacientes à rede de atendimento. **Financiamento:** Secretaria de Atenção à Saúde/ Departamento de Atenção Especializada/ Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (MS).

107. FREQUÊNCIA DE ANEMIAS EM PACIENTES COM ÚLCERAS CRÔNICAS DE MEMBROS INFERIORES

Silva EFN^{a,b}, Figueiredo MF^{c,d,e}, Silva AMF^d, Castro JBA^f, Apa AC^d, Oliveira BGRB^g, Silva AA^h, Kang HC^h

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

^b Programa de Pós-graduação, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^c Centro Universitário Anhanguera de Niterói (UNIAN), Niterói, RJ, Brasil

^d Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^e Serviço de Patologia Clínica, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^f Escola de Enfermagem Anna Nery (EEAN), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^g Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa (EEAAC), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^h Departamento de Patologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Introdução: Durante a inclusão de pacientes em um projeto para avaliar métodos de cicatrização de úlcera crônica de membros inferiores (UCMI), no Ambulatório de Curativos do Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), observou-se um grande número de exclusões de indivíduos devido à anemia. Na literatura, não encontramos dados específicos de associação da anemia com UCMI, exceto em portadores de anemia falciforme. **Objetivo:** Investigar a anemia destes pacientes quanto à sua frequência, características e a presença de alguns fatores hereditários. **Material e métodos:** O desenho do estudo é observacional, transversal e prospectivo, de pacientes maiores de 18 anos, com UCMI com cicatrização não realizada no prazo de 12 semanas. Estes pacientes foram recrutados no ambulatório de curativos do HUAP, em Niterói (RJ). Após esclarecimentos sobre o projeto e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), foi feito um pequeno questionário. Em seguida, foi realizada coleta de amostra de sangue venoso com o qual foi realizado hemograma, contagem de reticulócitos, curva de fragilidade osmótica, eletroforese de hemoglobina, teste de afoiamento e de solubilidade e teste da redução da meta-hemoglobina de Brewer. **Resultados:** Os dados demográficos dos 27 participantes recrutados revelam que 70,37% são do sexo masculino e 29,63%, do feminino, com a população apresentando idade média de 66,5 anos. O histórico clínico apresenta como doença crônica predominante a hipertensão arterial (59,26%) e o histórico familiar indica que 33,33% dos recrutados possuem algum integrante da família com feridas semelhantes. Com relação às úlceras, observa-se que a grande maioria é de origem venosa, sendo o tempo médio de ferida sem cicatrização de aproximadamente 8,46 anos. Do total de participantes, 12 apresentaram quadro anêmico (46,15%), sendo destes 8 com perfil de anemia normocítica e normocrômica (66,67%) e 4 como microcítica e hipocrômica (33,33%). Após testes complementares de anemias hereditárias, foi possível identificar uma das pacientes com traço falciforme, sendo necessário um estudo mais aprofundado para determinação das outras anemias investigadas neste grupo. **Discussão:** O dado referente à frequência de anêmicos na população de pacientes com UCMI é novo, pois não há referências na literatura que façam esta abordagem. Sendo a frequência de traço falciforme avaliada em aproximadamente 4% para o estado do Rio de Janeiro, nossos dados corroboram, pois foi encontrada uma frequência de 3,70%. A observação da predominância das úlceras de origem venosa está em concordância aos achados literários, pois estes revelam que as úlceras venosas são responsáveis por 75% dos casos de UCMI. **Conclusão:** O levantamento feito sugere que a abordagem de anêmicos nesta população é muito promissora e frequente. O perfil sugerido pelos dados é de anemia da doença crônica, mas ainda são necessárias análises adicionais para obtermos dados mais robustos.

108. AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA DE ADULTOS COM ANEMIA FALCIFORME

Leal AS^a, Ferreira TFA^a, Carlos AM^a, Resende GAD^a, Pereira PD^a, Martins PR^{a,b}, Moraes-Souza H^a

^a Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

^b Hemocentro Regional de Uberaba, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Avaliar a composição corporal de pacientes portadores de anemia falciforme (AF) segundo as variáveis antropométricas [circunferência

do braço (CB), prega cutânea do tríceps (PCT), índice de massa corpórea (IMC), circunferência da cintura (CC) e do quadril (CQ)] e determinar o risco de morbididades segundo a porcentagem de gordura corporal e a relação CC/CQ. **Metodologia:** Trata-se de um estudo do tipo coorte prospectivo de avaliação antropométrica e nutricional de portadores de AF em acompanhamento no Hemocentro Regional de Uberaba (HRU), da Fundação Hemominas. Foi realizada a avaliação antropométrica de 39 sujeitos por meio da aferição do peso, altura, CB, pregas cutâneas, além da porcentagem de gordura corporal pelo método de bioimpedância. Os participantes foram classificados de acordo com os pontos de corte do referencial de Frisancho (1981). **Resultados:** Participaram do estudo 26 mulheres (66,7%) e 13 homens (33,3%), com idade entre 18 a 54 anos. O IMC médio foi de 21,3 kg/m², com desvio padrão de 2,73. Trinta e um pacientes (74,4%) são eutróficos e 25,6% apresentaram distúrbios nutricionais, sendo que 2 (5,1%) pacientes apresentaram IMC < 18 ou magreza grau I, 2 (5,1%) apresentaram IMC entre 16 e 16,9 ou magreza de grau II e 6 (15,4%) apresentaram IMC entre 25 e 29, caracterizando pré-obesidade. Em relação à porcentagem de gordura corporal, 28 pacientes (71,9%) possuem índices normais, porém 9 (23,1%) apresentam muita gordura corporal e 2 (5,1%) pouca gordura corporal. Consequentemente, segundo a classificação de Lohman (1992), de acordo com percentual gordura corporal, 23 pacientes (59%) possuem risco abaixo da média de desenvolver morbididades, 11 (28,2%) possuem risco acima da média e 5 (12,8%) possuem risco de doenças associadas. Já pela avaliação da circunferência da cintura, 6 pacientes (15,4%) possuem risco aumentado de comorbidades, enquanto que ao avaliar a relação CC/CQ, o risco aumenta para 30,8%. O estado nutricional dos pacientes foi avaliado segundo os valores de referência do NHANES (Frisancho, 1981), em relação à circunferência muscular do braço: 16 (41%) dos pacientes estariam desnutridos, 21 (53%) eutróficos e 2 (5,1%) com sobrepeso. Já para a classificação segundo a PCT, 30 pacientes (76,8%) estariam desnutridos, 5 (12,8%) eutróficos e 6 (15,3%) acima do peso ideal. **Discussão:** As variáveis antropométricas têm sido usadas cada vez mais utilizadas como indicadores de saúde e estado nutricional em avaliações de composição corporal, tanto em estudos clínicos quanto populacionais. Observamos que, seguindo o IMC clássico da OMS adotado no Brasil, 74,4% dos pacientes teriam IMC ideal, ou seja, eutrofia, porém, o estado nutricional demonstrou uma tendência à desnutrição, já que o IMC não faz distinção entre o peso dos músculos e da gordura corporal, demonstrando a importância de investigar a composição corporal. Em relação à porcentagem de gordura corporal, quando maior o índice, maiores as probabilidades de desenvolver comorbidades, como doenças cardiovasculares e diabetes. **Conclusão:** A investigação iniciada neste estudo pode esclarecer fatores relacionados ao estado nutricional e antropométrico porque a evolução clínica da AF é influenciada por uma tríade que pode alterar o perfil nutricional-antropométrico dos pacientes: maior gasto energético mesmo em períodos assintomáticos, maior frequência de complicações clínicas e a ingestão energética insuficiente ainda mais reduzida nas fases agudas que pode culminar em déficits de peso, altura e composição corporal.

109. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE: EXPERIÊNCIA DE CINCO ANOS DE UM SERVIÇO

Matias LP^a, Oliveira GS^a, Vieira DG^b, Teles GCDS^b, Rocha EL^a, Arruda MMAS^{a,b}

^a Hospital Regional do Gama (HRG), Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília, DF, Brasil

^b Faculdades Integradas da União Educacional do Planalto Central (FACIPLAC), Gama, DF, Brasil

Objetivo: Análise descritiva do perfil e evolução clínica de pacientes com anemia hemolítica autoimune (AHA) diagnosticados e acompanhados no Núcleo de Hemoterapia e Hematologia do HRG/SES-DF, um serviço do SUS. **Material e métodos:** Estudo de coorte observacional de pacientes consecutivamente diagnosticados com AHA no NHH/HRG entre agosto/2011 e agosto/2017. Foram descritivamente avaliados perfil epidemiológico, apresentação clínica inicial, comorbidades, evolução clínica e laboratorial, resposta às linhas de tratamento e desfecho após as sucessivas linhas de tratamento. As sobrevidas global e livre de recaída foram analisadas pelo método de Kaplan-Meier. **Resultados:** Vinte e cinco pacientes foram acompanhados por um tempo médio de 12 meses (variando entre 1 e 63). Dezoito eram mulheres (72%), com idade média de 51 anos (14-75). Onze (44%) apresentavam comorbidades epidemiologicamente associadas à AHA: lúpus eritematoso sistêmico (LES: 28%), síndrome de Evans (12%), leucemia linfocítica crônica (LLC: 8%) e linfoma de Hodgkin (4%), sendo que não havia portadores de hepatites B, C ou do vírus HIV na

amostra. Apenas uma paciente desenvolveu AHAI relacionada à medicação (metildopa). À admissão [mediana (p25-p75)]: hemoglobina (HB), 6,05 g/dL (4,85-7,5); desidrogenase lática, 580 U/L (422-823); e bilirrubina indireta, 1,1 mg/dL (0,7-2). Dois pacientes (8%) tinham teste de Coombs direto negativo. Corticosteroides constituíram a 1ª linha de tratamento em 100% dos casos, sob a forma de pulsoterapia (metilprednisolona ou dexametasona – 76%) ou oral (24%). Lúpicos e pacientes portadores de linfoma receberam também tratamento específico para doença de base (imunossuppressores e quimioterapia). Apenas 24% foram submetidos à transfusão de concentrados de hemácias. O tempo mediano de resposta (HB ≥ 10) à 1ª linha de tratamento foi de 24 dias (17-31) e o tempo mediano de duração de resposta foi de 53 semanas (11-81) para todo o grupo e de 10 semanas (6,5-53) para os 14 pacientes com AHAI idiopática, tratados em 1ª linha apenas com corticosteroides. Destes, 57% recaíram após a 1ª linha e foram submetidos à tratamentos de 2ª linha: esplenectomia (42%) e azatioprina (21%). Seis pacientes (24%) foram a óbito durante o seguimento, 2 por complicações relacionadas à LLC, 2 por septicemia, 1 por diabetes e insuficiência renal crônica dialítica, e 1 por *cor anêmico*. A sobrevida mediana livre de recaída ou óbito de toda a coorte foi de 30 meses (24-52). **Discussão:** A AHAI é doença rara, com incidência estimada em 1-3/100 mil habitantes/ano. Dois terços dos portadores possuem mais de 50 anos e a maioria dos casos idiopáticos ocorre em mulheres. As associações mais frequentes são linfomas, especialmente LLC (4,3-9%) e LES (7,5%). Estudo retrospectivo com 83 portadores de AHAI seguidos por mediana de tempo de 22 meses, Genty et al. encontraram idade média ao diagnóstico de 56 anos, cerca da metade dos casos idiopáticos. As principais condições de base foram LLC e outros linfomas (20%) e colagenoses (20%). Treze pacientes foram a óbito, 5 por causas infecciosas e 5 por linfoma não Hodgkin. **Conclusão:** Os dados refletem a experiência de um serviço público com acesso à poucas linhas de tratamento e condizem com os achados em estudos semelhantes já publicados. Pela raridade da condição, há muita dificuldade em se acumular número suficiente de casos em grandes coortes prospectivas. Isso faz com que o tratamento da AHAI ainda seja essencialmente baseado em experiências.

110. ANÁLISE DO PERFIL DE INTERNAÇÕES POR ANEMIA FERROPRIVA NO BRASIL NOS ÚLTIMOS CINCO ANOS

Nunes M^a, Souza CS^b, Gomes VMS^c, Cagliari CS^d, Oliveira FS^e, Brandão JPL^f, Bastos KM^d, Costa JA^g, Smiderle A^h, Neto JDSⁱ

^a Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^d Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy (UNIGRANRIO), Duque de Caxias, RJ, Brasil

^e Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

^f Faculdade DeVry Facid, Teresina, PI, Brasil

^g Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil

^h Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS, Brasil

ⁱ Hospital de Messejana, Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: A anemia constitui um dos principais problemas de saúde pública, atingindo mais de 2 bilhões de pessoas de todas as idades em todo o mundo. Dentre as suas causas, a deficiência de ferro é a que está presente em, aproximadamente, metade dos casos, possuindo diversas etiologias e apresentando, no Brasil, prevalência entre 30% e 69%. Dessa forma, o objetivo desse estudo é analisar o perfil das internações por anemia ferropriva no Brasil nos últimos 5 anos, delineando a principal população atingida por essa patologia que, se não tratada, pode levar a grave morbimortalidade. **Metodologia:** Estudo descritivo e quantitativo, com dados obtidos a partir do site do Departamento de Informação do Sistema Único de Saúde (DATASUS), em que foram analisadas as variáveis faixa etária; sexo; raça; ano; e óbitos dos casos de anemia por deficiência de ferro no período de junho de 2012 a junho de 2017. **Resultados:** No período analisado, foram computados 56.249 casos de internações de anemia ferropriva no país, dos quais 38% foram no Sudeste e 32% no Nordeste, enquanto a menor incidência esteve na região Norte, com 6,5% do total de casos. O ano de 2015 apresentou o maior número de internações (11.150) dentre os pesquisados. O sexo feminino correspondeu a 57% do total de notificações e, dentre as faixas etárias, o intervalo entre 70-79 anos (9.266), ≥ 80 anos (8.988) e 60-69 anos (7.957) foram os mais prevalentes. Em contrapartida, as crianças entre 5-9 anos (690) e 10-14 anos (932) tiveram menos internações. Os brancos e pardos apresentaram os maiores números, 19.032 e 18.322, respectivamente; já os indígenas tive-

ram apenas 134 casos. Dentre os pacientes que foram internados com a patologia, 2.601 vieram a óbito, sendo 1.028 no Nordeste. Em relação aos óbitos, 1.329 eram mulheres e 1.272 homens. Em 2016, houve 532 óbitos e, em 2017, 206 óbitos até o mês de junho. A faixa etária com maior número de óbito foi em idosos ≥ 80 anos (732), seguido de 70-79 anos (604), sendo menor entre a faixa de 5-14 anos (5). A taxa de mortalidade foi de 4,6 óbitos a cada 1000 habitantes no Brasil, sendo maior no sexo masculino (5,31). **Discussão:** Esses dados diferem das pesquisas realizadas com pacientes menores de 5 anos, nas quais 70% descreveram a presença de anemia em mais da metade das crianças avaliadas nas regiões Norte e Centro-Oeste, mostrando que, apesar destas serem regiões menos investigativas, encontrou-se alta prevalência da afecção. Já o predomínio do sexo feminino deve-se à perda sanguínea constante observada durante o período menstrual, associada à alteração do comportamento alimentar durante o ciclo, o que leva a uma menor ingestão de micronutrientes e sua baixa absorção. Analisando a faixa etária, verificou-se que, após os 50 anos de idade, a prevalência de anemia aumenta à medida que a idade avança e excede 20% naqueles com 85 anos ou mais, seja pela deficiência nutricional, seja por doenças crônicas ou outras etiologias. **Conclusão:** Ao analisar a prevalência de anemia no período estudado, evidenciou-se maior taxa de internação na região Sudeste, maior acometimento do sexo feminino e maior frequência em brancos e pardos. Além disso, a maioria das internações por anemia ocorreu em pacientes acima de 60 anos, bem como a taxa de mortalidade foi calculada em 4,6%, sendo os ≥ 80 anos os mais acometidos.

111. DOENÇA DAS CRIOAGLUTININAS COMO MANIFESTAÇÃO DE ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA: RELATO DE CASO

Rodrigues MIA, Botelho LFB, Santos DGCD, Fernandes AS, Severi AJ, Assis CF, Lima CLS, Chaves DG, Costa LTF, Silva VP

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Este estudo visa relatar caso de doença das crioaglutininas secundário à adenocarcinoma de próstata. **Material e métodos:** Este trabalho foi realizado através da análise do seguimento clínico do paciente e exames laboratoriais e de imagem obtidos em prontuário. **Resultados:** J.C.L., 87 anos, masculino, com queixa de parestesia de MMII, associada à intolerância ao frio, alterações de memória há 6 meses, perda de 5 kg em dois meses e hipótese de crioglobulinemia devido à dificuldade de leitura de hemograma, com necessidade de aquecimento do sangue periférico. Ao exame físico, EGR, discreta confusão mental, eupneico, mucosas hipocoradas (2+/4+) e desidratadas (2+/4+), equimoses em MMSS, emagrecimento e hipótese de adenomegalias. Sem alterações significativas nos exames cardiovascular, respiratório e abdominal. Os exames laboratoriais revelaram anemia normocítica (Hb: 10,37 g/dL; VCM: 84,73 μ 3); leucocitose (11.500/mm³); plaquetose (597.800/mm³); reticulocitose (3,3%); DHL normal (209 U/L); sorologias de hepatite C e crioglobulinas negativa; TAD positivo; EPS evidenciou pico monoclonal de gamaglobulinas (conc. 0,21) cuja imunofixação revelou ser IgM kappa com títulos de crioaglutininas superior a 1:512. Iniciada corticoterapia (prednisona 1 mg/kg) para controle das crioaglutininas. Realizado mielograma, que revelou infiltração medular por células não hematopoiéticas comprovado por imunofenotipagem. A biópsia de medula óssea confirmou a infiltração por células tumorais, cujo perfil imuno-histoquímico foi positivo para AE1+AE3 (pancitoqueratina) e PSA, e negativo para CK7, CK20, TTF-1, proteína p63 (células basais), cromogranina A e CDX-2. TC da pelve concluiu hipertrofia prostática e aumento da densidade óssea da pelve, além de PSA superior a 2000 ng/mL. Optou-se por tratamento paliativo e paciente foi a óbito em poucas semanas. **Discussão:** A doença das crioaglutininas é uma causa rara de anemia hemolítica autoimune, sendo responsável por 10-20% delas. O diagnóstico é feito a partir da presença de um título elevado de aglutininas e TAD positivo. Esta patologia pode ter origem primária, na qual não há condição de base, ou ser secundária a doenças autoimunes, síndromes mielodisplásicas, imunodeficiências, infecções, drogas e neoplasias hematológicas; no entanto, é rara a associação dessa patologia a neoplasias de tumores sólidos. Entretanto, crioaglutininas monoclonais, particularmente o anti-I e cadeias leves kappa, podem ocorrer em pacientes com tumores não linfoides, particularmente adenocarcinomas, como o caso em questão. O tratamento em casos leves consiste em evitar exposição ao frio, já nos casos graves recomenda-se corticoterapia, uso de agentes citotóxicos e plasmaférese, se necessário. Quando associada a neoplasias, esta pode desaparecer após uma terapia antilinfoma ou anti-

tumoral bem-sucedida. Porém, neste caso, a terapia para resolução tumoral não pôde ser realizada, pois o tratamento escolhido paliativo. **Conclusão:** O caso relatado destaca-se pela rara relação entre doença das crioaglutininas como manifestação de um adenocarcinoma de próstata, bem como por ressaltar a importância da pesquisa de tumores sólidos na investigação da etiologia das anemias hemolíticas autoimunes, principalmente quando a aglutinina elevada é o anti-I ou as cadeias leves kappa.

112. ESPLENOMEGALIA COM FALCIZAÇÃO DE HEMÁCIAS EM PACIENTE COM TRAÇO FALCIFORME: RELATO DE CASO DE UM PACIENTE ATÍPICO

Figueiredo SSLV, Santos RAVD, Oliveira KA, Carvalho MRCT, Ramalho MCM, Miranda RPA, Cavalcanti JAL, Nunes JC, Ribeiro AC, Gomes BN

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Esse trabalho visa relatar o caso clínico de um paciente portador de traço falciforme o qual, mesmo em situação de heterozigose, apresentou evidências de falcização das hemácias identificada após procedimento de esplenectomia. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de caso, utilizando informações retrospectivas, transversais, clínicas, primárias e intervencionais. Este trabalho foi configurado por meio de revisão do prontuário e entrevista com o paciente, os quais foram submetidos à revisão da literatura. **Resultados:** F.M.B.J., masculino, 42 anos, foi diagnosticado com traço falciforme aos 3 anos de idade. A eletroforese de hemoglobina do paciente refere A1 = 56,1%, A2 = 2,6%, F = 2,4% e S = 38,9%, caracterizando traço falciforme. O paciente em questão apresentou infecções de repetição, como afecções do trato intestinal e pneumonia, a qual de início não possuía causa esclarecida. Paralelamente, foi constatado nos seus hemogramas a persistência das séries branca e vermelha em valores abaixo da referência; situação essa encontrada mais comumente em paciente com a doença falciforme. Durante acompanhamento com hematologista, notou-se crescimento anormal do baço ao exame físico, trazendo a necessidade da realização de exame ultrassonográfico. Nesse, foi constatado o volume do órgão de 797,5 cm³. Em decorrência dos fatos levantados, foi indicada e realizada a esplenectomia no paciente e, na biópsia desse órgão, foi encontrado hemácias falcizadas na polpa vermelha com intensa congestão. **Discussão:** A doença falciforme é provocada por uma mutação no cromossomo 11, com substituição do ácido glutâmico pela valina na cadeia beta da globina, gerando a hemoglobina S em homozigose (Hb SS). Em pacientes que apresentam essa mutação, é comum a presença de sintomas como crises de vaso-oclusão, dor exacerbada, infecções de repetição e pneumonias. Contudo, em pacientes que apresentam hemoglobina S em heterozigose (Hb AS), não é de costume a presença desses sintomas, a menos que estejam expostos ao estresse metabólico ou esforço físico exacerbado. No caso relatado, mesmo o paciente na condição de traço falciforme e na ausência de estresse metabólico ou outros fatos predisponentes, houve a presença de sintomatologia típica de anemia falciforme, sendo elas infecções de repetição, esplenomegalia, pneumonia, febre, mal-estar, dentre outros. **Conclusão:** Uma criança heterozigótica para hemoglobinopatia S apresentar manifestações clínicas da doença falciforme se trata de uma condição clínica rara. A partir disso, faz-se necessário um estudo dos haplótipos desse paciente, bem como análise gênica dessa mutação em heterozigose para justificar tal fenótipo manifestante.

113. AVANÇOS E DESAFIOS APONTADOS PELA INCIDÊNCIA DE TRATAMENTO DE ANEMIA HEMOLÍTICA NAS REGIÕES BRASILEIRAS NOS ÚLTIMOS OITO ANOS

Gomes VMS^a, Souza CS^b, Cagliari CS^c, Oliveira FS^d, Flores JL^e, Sá ICC^{f,g}, Naspolini MM^e, Miranda BA^e, Alexandrino GB^e, Neto JDS^e

^a Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^d Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

^e Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS, Brasil

^f Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

^g Hospital de Messejana, Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: A anemia hemolítica é uma doença autoimune que atinge, na sua maioria, mulheres, acarretando problemas desde a má oxigenação dos tecidos até mesmo o óbito frente a um funcionamento insuficiente da medula óssea. Logo, tal doença requer o desenvolvimento de pesqui-

sas e medidas objetivando reduzir suas comorbidades. Assim, este estudo busca analisar e avaliar avanços e desafios apontados pela incidência de tratamento de anemia hemolítica de acordo com as regiões no Brasil.

Métodos: Estudo transversal descritivo que alia revisão de literatura nas bases de dados SciELO, PubMed e MEDLINE e coleta de dados via DATASUS, no período entre 2008 e 2016, entre as regiões brasileiras juntamente ao CID de outras anemias. **Resultados:** Entre 2008 e 2016, no Brasil, estimou-se 518.486 internações por anemias, exceto de origem ferropriva, tendo discreto predomínio feminino, com mais casos no Sudeste, Nordeste, Sul, Norte e Centro-Oeste, respectivamente. Neste período, houve 24.729 óbitos e taxa de mortalidade de 4,76%, com prevalência masculina. Os dados apontam para uma transição no perfil de acometimento dessa patologia quando comparadas a literatura passada e a atual.

Discussão: Até a década de 1950, somente a transfusão hematológica e a esplenectomia eram usadas para o tratamento da anemia hemolítica. Atualmente, a terapêutica empregada conta com o uso de corticosteroides, azatioprina, ciclofosfamida, transplante de células-tronco hematopoéticas, rituximabe e agentes estimulantes da eritropoiese. Os esteroides permanecem ainda como primeira linha de tratamento da anemia hemolítica autoimune. Seus efeitos inibem a remoção dos eritrócitos da corrente sanguínea e a terapêutica é obtida em 1 a 3 semanas após a administração da droga. Porém, apenas 15-20% dos pacientes obtêm resultados satisfatórios após seu uso. Se o paciente não responder ao tratamento com corticosteroides ou tiver contraindicação ao uso, azatioprina em monoterapia ou combinada com doses baixas de esteroides se mostrou uma opção eficaz. Já a ciclofosfamida está indicada combinada aos corticosteroides ou azatioprina, quando esses demonstrarem irresponsivos ao tratamento. Se ainda houver resposta inadequada frente ao tratamento proposto, lança-se mão da antiga terapia, a transfusão sanguínea. Uma boa opção aos não respondedores jovens de corticoterapia e de rituximabe é a esplenectomia, cujos resultados a curto prazo são satisfatórios, podendo chegar de 38 a 82% de resposta clínica. Uma nova classe de fármacos estimuladores da eritropoiese tem sido estudada no tratamento da anemia hemolítica autoimune. Sua função é estimular a produção de eritrócitos, aumentar a sua meia-vida e inibir a apoptose. Embora a procura por novos tratamentos para essa morbidade tenha sido relevante, ainda permanece um grande desafio científico em busca de sua eficácia terapêutica. **Conclusão:** A anemia hemolítica ainda possui um grande desafio no que se refere à tratamento, evidenciando-se através das grandes taxas de internações e óbitos no Brasil. Apesar das novas terapias, ainda permanece necessário em casos específicos o uso de terapias antigas, como esplenectomia e transfusão sanguínea, principalmente em idosos, imunocomprometidos e jovens sem resposta prévia ao tratamento. Tais dados mostram que a dificuldade na terapêutica ainda é uma realidade, mas que novos estudos estão sendo realizados em busca de melhorias no tratamento da anemia hemolítica.

114. IMPORTÂNCIA DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO EM PORTADORES DE HEMOGLOBINOPATIA E SEUS FAMILIARES

Yamashita PK, Barros MF, Chaves MAF

Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Cascavel, PR, Brasil

Objetivos: As hemoglobinopatias são distúrbios hereditários decorrentes de uma má-formação nas cadeias globínicas da hemoglobina. Dentre estas, existem as talassemias, presente em 7% da população mundial. Por ser uma doença hereditária e o Brasil, um país altamente miscigenado, a prevalência dessa desordem tem aumentado constantemente. Assim, o presente trabalho tem por objetivo evidenciar a importância do diagnóstico familiar e do aconselhamento genético visando conscientizar os portadores desta condição clínica. **Materiais e métodos:** Participou deste estudo um grupo familiar de raça negra composto de 22 membros. No entanto, apenas 9 integrantes participaram da pesquisa, com faixa etária de 13 a 63 anos. Foram analisados dados de hemograma para definição do tipo de anemia e eletroforese de hemoglobina para determinar a porcentagem das frações de hemoglobina e identificar a talassemia, realizados a partir da coleta de sangue periférico em tubos contendo EDTA. Também foram utilizados dados retrospectivos de exames do indivíduo cujo diagnóstico já estava confirmado previamente ao início da pesquisa.

Resultados: Apresentaram resultados sugestivos para beta-talassemia menor em 55,5% (5/9) dos participantes da pesquisa, sendo que, destes, 4 indivíduos apenas tiveram o diagnóstico após realização deste estudo. Três desses indivíduos são jovens e não tiveram filhos, tomando o aconselhamento genético algo essencial nesses casos. Além disso, foi relatada

a utilização de sulfato ferroso em 60% (3/5) dos indivíduos talassêmicos, por ser muitas vezes confundida com uma anemia ferropriva e um dos indivíduos já recebeu transfusão sanguínea, porém desconhecia o diagnóstico de talassemia. **Discussão:** Sabe-se também que a beta-talassemia possui maior prevalência em euro-descendentes e populações oriundas da região mediterrânea e Sudeste Asiático. No entanto, devido à miscigenação racial em consequência do processo de colonização do Brasil, há dispersão dos genes anormais dessa hemoglobinopatia em outras raças além da caucasoide, como foi o caso do grupo deste estudo, onde todos integrantes da família eram da raça negra. Resultados da hematimetria associados à análise visual da morfologia eritrocitária são importantes para compor as informações técnicas necessárias para se chegar ao diagnóstico laboratorial das anemias microcíticas hipocrômicas e fazer o diagnóstico diferencial entre elas é essencial para o tratamento adequado. **Conclusão:** A importância do diagnóstico familiar precoce e correto para descarte de outras hipóteses diagnóstica, como anemia ferropriva, e o acompanhamento do portador como forma de aconselhamento genético, um processo de comunicação sobre problemas humanos associados à ocorrência ou ao risco de recorrência de desordens genéticas em uma família no qual os aconselhadores, podem auxiliar os pacientes e seus familiares na interpretação dos resultados de exames, fornecendo informações sobre hereditariedade, prevenção, recursos, diagnóstico e acompanhamento, promovendo escolhas informadas e adaptação às condições de risco.

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIA APLÁSTICA, HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA, ANEMIAS CONGÊNITAS, ANEMIA DE FANCONI

115. O TEATRO OLHO VIVO COMO ESTRATÉGIA PARA A PROMOÇÃO DA SAÚDE OCULAR DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS

Pacheco ZML^a, Chandreti DFDC^a, Castro LFR^a, Pereira AA^a, Madella TM^a, Mendes PN^a, Paula NCS^b, Rocha MO^b, Mendes RS^b

^a Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Compreender como foi para as crianças e adolescentes viverem o Teatro Olho Vivo, e identificar se o mesmo facilitou a compreensão das crianças sobre a importância do teste de acuidade visual e da promoção da saúde visual. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de caráter exploratório, descritivo e de natureza qualitativa, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Hemominas. Os participantes do estudo foram 54 crianças e adolescentes de 6 a 18 anos em tratamento de doença falciforme na Fundação Hemominas. Antes da realização do teatro, obteve-se a assinatura dos termos de Assentimento Livre e Esclarecido e de Consentimento Livre e Esclarecido. Após a realização do Teatro Olho Vivo, a coleta dos depoimentos aconteceu em duas etapas: entrevista semiestruturada e com técnica de recorte e colagem de gibis. Para a análise dos dados, foi empregada a análise temática ou categorial de Bardin que resultou em três categorias: a utilização do lúdico como ferramenta para a promoção da saúde ocular de crianças e adolescentes com doença falciforme – um enfoque no teatro; o uso da técnica de recorte e colagem de gibis para captação da compreensão do aprendizado de crianças e adolescentes sobre o Teatro Olho Vivo; e o cuidado de enfermagem através do Teatro Olho Vivo no processo de promoção à saúde. **Análise dos resultados e discussão:** A apresentação teatral, como avaliamos nas falas das crianças e adolescentes, pode ser utilizada como ferramenta para a promoção da saúde ocular independentemente da idade, possibilitando que o profissional adentre no mundo da criança e do adolescente de uma forma descontraída. Assim, percebemos que o Teatro Olho Vivo renovou a alegria e o ato de brincar das crianças e adolescentes. A técnica de recorte e colagem de gibis como abordagem para alcançarmos os depoimentos foi primordial para que houvesse uma comunicação e compreensão dos conceitos básicos abordados. Percebemos

nas falas das crianças que as orientações fornecidas através do lúdico para a promoção da saúde ocular foi algo prazeroso e agradável. **Conclusão:** Com essa pesquisa, foi possível perceber que o emprego do teatro, como forma de alcançar o entendimento das crianças e adolescentes sobre a importância do teste de acuidade visual e da promoção da saúde visual, foi uma metodologia apropriada, devendo continuar a ser utilizada no projeto, sendo, assim, indicada a outros profissionais que trabalham com a promoção da saúde desta faixa etária.

116. BETA-TALASSEMIA INTERMÉDIA COM HAMATOPOIESE EXTRAMEDULAR – ESTUDO DE CASO

Coelho WL^a, Oliveira N^a, Alencar CS^{a,b}

^a Instituto de Pesquisa e Educação em Saúde de São Paulo (IPESP), São Paulo, SP, Brasil

^b LIM 03 Laboratório de Medicina Laboratorial, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

O objetivo deste trabalho foi apresentar um estudo de caso de uma paciente com beta-talassemia intermédia com hematopoese extramedular diagnosticada na infância. Paciente natural de São Paulo, 60 anos, sexo feminino. O primeiro sintoma surgiu com fortes dores abdominais, aos 12 anos de idade. Paciente foi submetida a exames laboratoriais e diagnosticada hepatite. O tratamento foi repouso absoluto. Decorridos 45 dias, os pais suspeitaram que a doença paterna, beta-talassemia major, pudesse ter uma ligação com seus sintomas. A paciente estava pálida e com tez amarelada à época, e foi diagnosticada anemia hemolítica. A paciente fez acompanhamento e apresentou vida normal até 2008 onde, em função de desconforto com uma tosse persistente, um raio X do tórax revelou uma massa no pulmão medindo cerca de 6,7 cm x 4,8 cm, de comportamento extrapulmonar e que exibe coeficientes de atenuação médios entre 30-40 HU, evoluindo para cerca de 70-90 HU na fase pró-contraste. Orla hipodensa e contornos bem demarcados podem inferir origem extrapleural. Apresentaram-se dificuldades iniciais de tratamento, por ser algo raro. A equipe optou por transfusões sanguíneas com a preocupação de uma possível hemocromatose. Foi sugerida a retirada da massa hematopoiética, porém, a equipe de hematologistas reforçou se tratar de um mecanismo compensatório e sua retirada somente em caso de compressão medular. Prosseguiu-se o tratamento com hidroxiureia. Em 2013, a paciente, em função dos efeitos colaterais provocados pela hidroxiureia, passou a receber transfusões regulares e, através de exames, foi detectado acúmulo de ferritina e ferro sérico. Como podemos observar, a paciente era assintomática e, após a administração de antineoplásico, não obteve mais resultados satisfatórios em seus exames. As transfusões também trouxeram o aumento de ferro e consequentemente, ferritina. Desta forma, a equipe de hematologistas orientou a paciente para realização de esplenectomia para proporcionar uma melhor qualidade de vida, sem a necessidade de transfusões, diminuindo o sequestro de plaquetas e leucócitos. Diante do tempo empregado em uma linha para tratamento, em função de o caso ser raro e peculiar para esta patologia, ainda se observa que o estudo se faz necessário devido à adequação ao tratamento. O trabalho não é conclusivo, devido à deficiência de opções para o efetivo tratamento. As opções clínicas estão permeadas entre antineoplásico, ligado às atividades enzimáticas da síntese de DNA e RNA, outra forma as transfusões sanguíneas com a utilização de quelantes, e descartadas a emissão de radiofármaco, em função da localização da hematopoese.

117. AVALIAÇÃO DA ACUIDADE VISUAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME E OUTRAS HEMOGLOBINOPATIAS NO PRIMEIRO ANO DO PROGRAMA OLHO VIVO

Pacheco ZML^a, Castro LFR^a, Chandreti DFDC^a, Faria DF^a, Pereira AA^a, Madella TM^a, Paula NCS^b, Rocha MO^b, Mendes RS^b

^a Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Avaliar a acuidade visual das crianças e adolescentes em tratamento em um hemocentro do interior do estado de Minas Gerais; verificar a prevalência de déficit visual entre as crianças e adolescentes participantes deste estudo; avaliar se a triagem ocular utilizando a escala de sinais de Snellen é o método ideal para a avaliação da acuidade visual de

crianças e adolescentes com doença falciforme. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo quantitativo de delineamento transversal aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hemominas, tendo como parceiros o Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, a Secretaria de Educação do município e o Departamento da Criança e Adolescente. Os participantes do estudo foram 66 crianças e adolescentes de 6 a 18 anos que fazem tratamento no Hemominas que tinham boa articulação da fala e do pensamento, conhecedores da letra E, que assinaram o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido e seu responsável legal tenha autorizado sua participação assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As etapas consistiram na aplicação do teste de acuidade visual (TAV) utilizando a escala de Snellen. Foram encaminhados ao oftalmologista as crianças e adolescentes que apresentaram resultado menor ou igual a 0,7. Os dados quantitativos foram submetidos à análise estatística. **Resultados:** Do total dos participantes, 38 (57,57%) eram do sexo masculino e 28 (42,43%) do sexo feminino. Dezesesseis (24,24%) participantes apresentaram déficit visual no TAV e foram encaminhados ao oftalmologista. Das 16 crianças e adolescentes encaminhados ao oftalmologista, 9 (56,25%) tiveram o déficit confirmado, necessitando usar óculos; 4 (25%) tiveram exames complementares solicitados para confirmação ou não do déficit; e 3 (18,75%) não compareceram à consulta agendada. A prevalência do déficit visual no TAV nesse estudo foi de 24,24%. **Discussão:** Dentre os vários tipos de deficiências, mais de 55 mil estudantes brasileiros apresentam baixa visão e 8.500 alunos apresentam algum grau de cegueira. Esses dados demonstram a relevância deste estudo ao identificar déficit visual em crianças e adolescentes em idade escolar. A criança e o adolescente nessa fase da vida sobrecarregam muito o aparelho da visão, uma vez que possuem muitas atividades relacionadas à leitura. Portanto, a realização do TAV nessa fase se apresenta como uma importante ferramenta para a detecção do déficit visual precocemente, uma vez que muitas alterações oculares em indivíduos com DF não apresentam sintomas, podendo levar a agravos à saúde ocular que muitas vezes são irreversíveis. **Conclusão:** Diante dos resultados, a triagem visual utilizando a escala de sinais de Snellen mostrou ser um método confiável para a avaliação da acuidade visual de crianças e adolescentes com DF em idade escolar quando aplicada por examinadores treinados e seguindo as recomendações do Ministério da Saúde para sua utilização, além de requerer poucos materiais e ser um método barato.

118. PREDITORES DE RESPOSTA AO EXERCÍCIO TERAPÊUTICO EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME – RESULTADOS PRELIMINARES

Zanoni CT, Galvão F, Ricciardi JBS, Saad STO

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: O comprometimento ósseo é a manifestação clínica mais comum na doença falciforme (DF), podendo causar deficiências crônicas e progressivas, como a necrose avascular. A dor nas costas constitui uma das maiores queixas dentre os pacientes com DF. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar os preditores de resposta ao exercício terapêutico em indivíduos portadores de DF por meio da prática diária de exercícios domiciliares, realizando um “follow-up” de 6 meses. **Material e métodos:** Os pacientes receberam um manual de orientações para realização dos exercícios domiciliares e uma agenda para registro das atividades. O protocolo consistiu em exercícios domiciliares diários, que deveriam ser realizados de acordo com o manual de orientações. A avaliação foi constituída de questionários funcionais para coluna lombar (Roland Morris, índice de incapacidade de Oswestry, STarT Back Screening Tool – Brasil), avaliação da dor através da escala visual analógica de dor (EVA), avaliação da amplitude de movimento articular (ADM) do tronco através de eletrogoniometria por fibra óptica e avaliação da força dos músculos flexores e extensores de tronco através de célula de carga. **Resultados:** Caso 1: Paciente do sexo feminino, 41 anos, apresentou, após a intervenção, melhora no padrão da dor de moderada para leve na escala EVA, pontuação de Roland-Morris (RM) caiu de 13 para 6, sugerindo melhora da incapacidade física devido à dor na coluna, o índice de incapacidade de Oswestry (IO), que avalia o impacto da lombalgia em diversas atividades funcionais, revelou que a incapacidade se manteve moderada, mas houve queda do índice na avaliação após a intervenção (32 para 24,4), o STarT Back Screening Tool – Brasil (SBST), que é um questionário que classifica o risco de mau prognóstico de pacientes com dor lombar e/ou lombociatalgia na presença de fatores físicos e psicos-

sociais, mostrou queda de médio risco para baixo risco. A paciente apresentou ainda melhora na ADM de flexão de tronco (77,8° para 120,4°) e melhora da força muscular para flexores (87,56 kg por força para 97,45 kg por força) e extensores (94,31 kg por força para 98,51 kg por força) de tronco. Caso 2: Paciente do sexo masculino, 44 anos, apresentou, após a intervenção, inalterabilidade do padrão de dor na escala EVA, pontuação de RM caiu de 15 para 7, sugerindo melhora da incapacidade física devido à dor na coluna, o IO revelou melhora da incapacidade, de moderada para mínima (36 para 14) e o SBST mostrou que o risco de mau prognóstico caiu de alto para médio. O paciente apresentou ainda melhora na ADM de flexão de tronco (105,1° para 120,4°), sem alteração no padrão de força muscular para flexores e extensores de tronco. **Discussão:** A realização de exercícios domiciliares diários pelo período de 6 meses parece ter apresentado resultados satisfatórios na melhora da funcionalidade destes pacientes e uma tendência à melhora da ADM de flexão de tronco e força muscular de tronco. No entanto, os resultados definitivos só serão conclusivos após análise de um maior número de casos. **Conclusão:** A prática de exercícios domiciliares parece ser um recurso capaz de contribuir de forma positiva a fim de prevenir e tratar as disfunções osteoarticulares decorrentes da DF, favorecendo uma melhor qualidade de vida a esses indivíduos.

119. ECHOCARDIOGRAFIC ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH SICKLE CELL/-THALASSEMIA DO NOT DEPEND ON THE -THALASSEMIA PHENOTYPE

Cisneiros IS^a, Benites BD^a, Bastos SO^a, Lino APBL^b, Costa FF^a, Gilli SCO^a, Saad STO^a

^a Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Departamento de Cardiologia e Emergência, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Aims: Heart disease represents an important cause of morbidity in sickle cell disease and beta-thalassemia; however, the impairment of cardiac function in sickle cell/ β -thalassemia remains less known. Studies with patients of Greek origin demonstrated abnormal diastolic function in both ventricles, with unchanged systolic function [Aessopos, A, et al., Ann Hematol, 88(6), 2009, Moyssakis, I, et al., Postgrad Med J, 81(961), 2005]. The aim of this study was to evaluate echocardiographic findings and clinical and laboratory parameters in a cohort of Brazilian HbS/ β -thal patients to better understand the cardiac involvement in this particular ethnic background. **Methods:** A retrospective chart review was performed on thirty-six patients followed from 1998 to 2016. Medical records were reviewed for laboratory and clinical data, and hospital admissions for sickle complications: acute chest syndrome, retinopathy, avascular bone necrosis, stroke, priapism, leg ulcers and thromboembolism. Echocardiographic evaluation was performed in all patients in steady-state disease, with pulsed, continuous, two-dimensional and color Doppler. **Results:** Among the studied population, 22 (61%) patients were diagnosed as Sp⁰, and 14 (39%) as Sp⁺. The two groups differed significantly: hemoglobin levels were lower in Sp⁰ patients, who also presented higher proportions of HbS and HbF, higher transferrin saturation indexes, besides a significantly lower body mass index and higher number of platelets, highlighting disease severity in this subgroup of patients. Left atrial (LA) and left ventricular (LV) dilation were found in 19.5 and 11% of patients, respectively. These rates are considerably lower than those observed in SS patients: 78 and 35%, respectively (Damy et al., Eur Heart J, 37(14), 2016). Systolic LV dysfunction (defined as LV ejection fraction < 59%) was present in only one of our patients, though also uncommon in SS disease (8.5% in the study of Damy et al.). There were no differences in masses and volumes of cardiac chambers comparing Sp⁰ with Sp⁺ patients, and we found no relationship between these parameters and the occurrence of specific sickle complications. However, a significant correlation was found regarding signs of myocardial hypertrophy with serum creatinine, hepatic transaminases and bilirubin levels. Moreover, three patients (1Sp⁺ and 2Sp⁰) presented stroke; they were significantly older and had higher values of LV posterior wall diastolic thickness, LV mass and LA/aortic ratio. **Discussion:** We observed significant differences in hematological and clinical parameters between Sp⁺ and Sp⁰ patients, but the profile of cardiac involvement analyzed by echocardiography was similar: higher prevalence of diastolic dysfunction with little systolic function impairment, which follows the patterns of patients of Greek origin. Nevertheless, parameters of myocardial hypertrophy were

related to multiorgan impairment and rendered a higher propensity for stroke in older patients. **Conclusion:** Cardiac involvement in this disease seems to not depend on the thalassemia phenotype and may reflect the older age of subjects evaluated, demonstrating that the exposure to the disease features (anemia/hemolysis/inflammation) renders homogeneity in cardiac damage over time, and represents an alert for vigilance of associated factors, as hypertension and diabetes.

120. PERFIL DEMOGRÁFICO DOS USUÁRIOS DE UMA PLATAFORMA DIGITAL NA DOENÇA FALCIFORME

Mach AM, Carvalho EMMS, Crivella G

Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma doença de caráter hereditário, ancestral e étnico, com elevada incidência em nosso meio. Devido à cronicidade, a pessoa com DF requer atenção constante e estímulo à adesão sistemática ao tratamento, o que necessita de um programa de educação em saúde eficiente e abrangente. Além das manifestações clínicas, os sinais e sintomas da DF causam repercussão em vários aspectos da vida da pessoa, como a interação social, as relações conjugais e familiares, a educação e o emprego. Embora essas manifestações sejam intensas, elas podem ser tratadas, garantindo às pessoas longevidade com qualidade. Pensando nisso, criou-se em 2014 uma plataforma digital: um blog institucional – www.melhoreviversemador.com – e uma página do Facebook – www.facebook.com/melhor/viversemador – com estratégias para facilitar o acesso dos usuários às informações sobre a doença, esclarecendo dúvidas e fortalecendo a adesão ao tratamento. **Objetivo:** Identificar o perfil demográfico dos usuários na plataforma digital www.melhoreviversemador.com. **Metodologia:** Estudo quantitativo desenvolvido em um hospital público estadual de alta complexidade, no Rio de Janeiro, especializado em hematologia, referência no atendimento a pacientes com doença hematológica. Participaram do estudo 175 usuários do blog. A produção de dados foi desenvolvida no período de setembro a outubro de 2016, através de um questionário com roteiro para identificação do perfil do usuário, que incluía características demográficas e socioeconômicas (sexo, idade, estado civil, escolaridade, ocupação atual, residência, condições de moradia, número de moradores no domicílio, renda familiar, atividades que costuma fazer, se se considera uma pessoa vaidosa, sua relação a compras, se possui dispositivos eletrônico e se pensa em abrir um negócio próprio). Estes questionários foram distribuídos aos usuários durante as consultas de enfermagem, médica ou on-line. De posse dos dados, os mesmos foram submetidos à análise estatística simples e, posteriormente, apresentados nos gráficos. **Resultados:** Os dados do estudo mostraram que houve 175 questionários respondidos, 75 on-line e 100 presenciais. Os usuários da plataforma digital são predominantemente do sexo feminino (110; 63,2%); adultos jovens, entre 18 a 29 anos (65; 37%); solteiros (101; 59%); a maioria com Ensino Médio completo (62; 36%); com ocupação variável — alguns autônomos, como cabelereiro e barbeiro, e outros empregados com nível técnico —; moradores do Rio de Janeiro; brasileiros; maioria da Baixada Fluminense (47; 30,5%); com residência própria (103; 64%); mora com outras pessoas (84; 52,2%); vivem em média com 3 pessoas em casa (48; 29,1%); 112 (67,5%) não possuem carro. Em relação às atividades de lazer, 45 (28,8) vão ao shopping; 69 (41,6%) se consideram vaidosos; 96 (57,8%) costumam comprar o que necessitam; 101 (62%) raramente compram roupas novas; a maioria possui smartphone (130; 85%); e 49 (38,6%) gostariam de abrir um negócio próprio, no setor de comércio. **Conclusão:** Os resultados obtidos no estudo são de extrema relevância para um melhor conhecimento do perfil dos usuários do blog. Esses dados poderão contribuir para elevar a qualidade do atendimento prestado pela instituição com o estímulo à interatividade através das mídias sociais no processo interdisciplinar, tornando possível o desenvolvimento da rede/troca de informações e a educação dos pacientes perante sua doença.

121. ERITROPOETINA EM PACIENTES ADULTOS COM DOENÇA FALCIFORME MELHORA NÍVEIS DE HEMOGLOBINA E REDUZ NECESSIDADE TRANSFUSIONAL

Ferreira FA, Gilli DSO, Saad PDSTO

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivo: Avaliação do uso de eritropoetina recombinante (EPO-r) em pacientes com doença falciforme medida pelos desfechos de redução da

necessidade transfusional e aumento dos níveis de hemoglobina. **Introdução:** A doença falciforme é uma doença hereditária que cursa com anemia hemolítica e, com isso, menor meia vida das hemácias. As alterações de função renal e a inflamação grave também participam da etiopatogenia desta manifestação clínica. A anemia crônica leva a disfunções orgânicas graves. Desse modo, invariavelmente, pacientes mais velhos desenvolvem tendência a receber transfusões de hemácias, maior tendência de sobrecarga de ferro e aloimunização. A eritropoetina (EPO) é um hormônio utilizado para tratamento da anemia de doença renal, por razões óbvias, e mais recentemente tem sido indicada também em anemia da inflamação e em doenças hematológicas como mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica e mielofibrose primária. Sabe-se que a inflamação diminui a resposta dos eritroblastos a EPO porque a elevação de citocinas como TNF- α e IL-1 inibem a sinalização intracelular via receptor desse importante hormônio. Portanto, teoricamente haveria aumento da necessidade de EPO para induzir ativação da via e, com isso, melhorar o quadro de anemia. **Material e métodos:** Foram estudados 20 pacientes com doença falciforme, 18 com anemia falciforme e 2 com Sp^0 talassemia, com mediana de idade de 43 anos (idade mínima de 25 anos e idade máxima de 53 anos), 14 mulheres e 6 homens, mediana de creatinina de 0,8 mg/dL (mín = 0,42 e máx = 1,65) atendidos no Hemocentro da Unicamp, de 2007 a 2017. A dose utilizada foi de 10.000 a 40.000 UI de EPO semanalmente, com ajustes de doses realizadas a cada 3-4 meses, de acordo com os níveis de hemoglobina, com dois desfechos avaliados: aumento de hemoglobina após 3 e 12 meses da administração do hormônio e redução da necessidade transfusional 12 meses após a EPO-r. **Resultados:** Houve melhora significativa dos níveis de hemoglobina com mediana pré de 6,95 g/dL (variando de 5-9,3) e mediana após 3 meses de 7,9 g/dL (variando de 4,2-14), $p = 0,025$, além de mediana após 12 meses de 8,2 g/dL (variando de 5,5-11,3), $p = 0,001$. Houve também melhora significativa do número de concentrados de hemácias (CH) transfundidos, mediana pré de 3 CH (variando de 0-28) e mediana pós de 0 CH (variando de 0-23), $p = 0,026$. **Discussão:** No presente estudo, tivemos resultados benéficos e estatisticamente significativos em termos de aumento de hemoglobina e redução de CH transfundidos a esses pacientes usando EPO-r. A doença falciforme por si só é pró-inflamatória, por redução de linfócitos T regulares e aumento de linfócitos T efetores, o que contribui diretamente não apenas para a anemia, como também para a aloimunização. **Conclusão:** Além da hidroxiureia, a EPO recombinante poderia ser usada para a melhora de níveis de hemoglobina e redução de necessidade transfusional em pacientes mais velhos com doença falciforme mais grave.

122. TREATMENTS WITH HYDROXYUREA OR CHRONIC RED BLOOD CELL TRANSFUSIONS IMPROVE THE THYMIC FUNCTION OF SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS

Jarduli LR^{a,b}, Clave F^c, Fournier I^c, Covas DT^a, Simões BP^{a,d}, Pinto ACS^a, Toubert A^c, Farias KCRM^{a,b}

^a Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Pós-graduação em Biociências Aplicadas à Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c INSERM UMR 1160, Hôpital Saint-Louis - APHP, Paris, France

^d Departamento de Clínica Médica, Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Sickle cell anemia (SCA) is a hereditary disorder caused by a mutation in the hemoglobin gene that produces an abnormal hemoglobin S (HbS). The polymerization of the HbS in the red cells is a key of SCA pathophysiology, leading to vaso-occlusive crisis, chronic inflammation, infections, organ ischemia and deficiencies. Clinical manifestations in each patient and predictors of disease progression might guide therapeutic decisions. Currently, the conventional treatments for SCA are hydroxyurea (HU) and chronic transfusions of red blood cells (RBC). The major benefit of the HU is to increase fetal hemoglobin (HbF) levels, which associates with better prognosis, including reduced neurological events and increased patient survival. Treatment with monthly RBC transfusions has the goal of reducing HbS levels to less than 30% and is a well-established strategy for stroke prevention. Integrity of the thymic function is essential to a competent immune status and to the T-cell

repertoire diversity. There are no studies evaluating the thymic function of patients with SCA. The aim of this study was to evaluate the thymic function in SCA patients without treatment or treated with hydroxyurea or chronic RBC transfusions. We analyzed patients with SCA (HbSS) treated with HU (n = 15); with chronic RBC transfusions (n = 16) and without treatment (no use of HU and chronic RBC transfusions) (n = 15). A group of healthy individuals of African descent, matched by age/gender were also included as controls (n = 16). Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from all patients were isolated by Ficoll-Hypaque™ density gradient centrifugation. Genomic DNA was extracted from PBMCs for the quantification of β -T-cell receptor excision circles (β TREC) and signal joint (sj)-T-cell receptor excision circles (sjTREC) by real-time quantitative PCR to access the thymic function. Intra-thymic T-cell division (n) was calculated by the formula: $n = \text{LOG}(\text{sjTREC}/\beta\text{TREC})/\text{LOG}2$. Non-parametric Mann-Whitney statistical test was used, and the results were considered statistically significant when $p < 0.05$. Patients with SCA treated with HU or chronic RBC transfusions presented sjTREC and β TREC levels similar to healthy individuals (control group). The group of patients without treatment showed decreased sjTREC levels in comparison with patients treated with HU or chronic RBC transfusions. Besides, non-treated patients had significantly lower sjTREC levels compared to the control group. Lower levels of β -TREC were also found in the group of SCA patients without treatment in comparison with patients treated with HU or chronic RBC transfusions and with control group. The calculated mean number of T-cell divisions is decreased in patients treated (with HU or chronic RBC transfusions) or non-treated, in comparison to healthy individuals. However, SCA without treatment demonstrated the lowest number of intra-thymic T-cell divisions. Our data suggest that SCA patients without treatment have alterations in their thymic microenvironment probably due to vaso-occlusion, ischemic episodes and/or inflammation, leading to defective generation, differentiation and/or egress of naïve T-cells from the thymus to the periphery. Interestingly, treatment with HU or chronic transfusions appears to improve the thymic function of SCA patients.

123. MODIFICADORES GENÉTICOS E PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES COM TALASSEMIA BETA NO ESTADO DO PARÁ

Silva ANLM^a, Andrade GB^a, Trindade SMS^b, Cardoso MDSO^b, Figueiredo FAPL^a, Costa GLC^a, Guerreiro JF^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), Belém, PA, Brasil

Introdução: A gravidade das hemoglobinopatias beta é variável e geralmente reduzida em pacientes que têm níveis aumentados de hemoglobina fetal (HbF) na idade adulta, uma condição que é influenciada por fatores genéticos. Em indivíduos saudáveis, os fatores genéticos que influenciam os níveis de HbF têm sido associados a diferentes parâmetros hematológicos VCM, HCM, Hb e RBC. Um terço da variação nos níveis de HbF é consequência de mutações no gene HBG2. Polimorfismos no gene HMIP (região intergênica HBS1L-MYB) foram associados com níveis de células F em europeus saudáveis. Outro importante gene é o BCL11A, que está associado com elevados concentrações de HbF em indivíduos saudáveis e em pacientes com hemoglobinopatias beta. **Objetivo:** Investigação de SNPs no gene BCL11A (rs4671393, rs11886868), na região HBS1L-MYB (HMIP) (rs28384513, rs4895441, rs9399137) e no gene HBG2(rs748214) e associação com os níveis de HbF, VCM, HCM e RBC em pacientes com hemoglobinopatias beta atendidos na Fundação Hemopa. **Material e métodos:** A amostra foi constituída por 33 indivíduos não aparentados, sendo 15 do sexo masculino e 18 do sexo feminino. Os sujeitos foram selecionados com base nos valores do VCM < 76 fL e HCM < 24 pg e um nível HbA2 > 3,5%. A quantificação de HbA, HbA2 e HbF foi realizada por HPLC, usando o sistema de teste de D10-hemoglobina A1C (Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, França). **Resultados e discussão:** As maiores frequências observadas para os alelos mutantes foram nos genes BCL11A (rs1886868) 59,3% e (rs4671393) 31,2%, seguido do HMIP (rs28384513) 26,5% e (rs489544) 21,8%. As amostras encontram-se em equilíbrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$). Para cada SNP foram feitas comparações dos genótipos observados em relação as médias de HbF, Hb, VCM e HCM. Não houve resultados estatisticamente significativos para cinco SNPs investigados e os níveis de HbF. No entanto, o SNP rs28384513 (HMIP) mostrou associação negativa com os níveis de HbF, sendo responsável por 18,3% da diminuição

dos níveis dessa hemoglobina entre os pacientes com talassemia beta do estado do Pará. Houve associação dos valores médios de VCM e HCM com o SNP rs4671393 (BCL11A), onde o alelo mutante desse polimorfismo parece estar associado com a diminuição dos níveis de VCM e HCM, sugerindo uma piora no quadro clínico dos pacientes por meio do agravamento da anemia desses pacientes. O SNP rs748214 (HBG2) foi observado com os menores níveis de HbF entre os pacientes com talassemia beta. É provável supor também que a menor frequência desse SNP pode estar associada com a origem étnica da população, uma vez que esse polimorfismo apresenta baixa frequência em populações caucasóides e as maiores frequências observadas em indivíduos de origem africana, e a amostra de pacientes do presente estudo mostra mutações talassemia beta prevalentes de origem europeia (80%). **Conclusão:** A investigação de polimorfismos fortemente associados com variações dos níveis de HbF e possíveis relações com parâmetros hematológicos, tais como VCM e HCM, apesar de incipientes, são fundamentais, pois trabalhos com pequenas amostras de pacientes podem mostrar associações sutis, e a análise desses parâmetros hematológicos pode também auxiliar em relação ao prognóstico da doença e tomada de decisões em relação à terapêutica possível de ser adotada para melhor qualidade de vida desses pacientes.

124. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO EM PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA FALCIFORME – RESULTADOS PRELIMINARES

Galvão F, Zanoni CT, Moreira MM, Paschoal IA, Saad STO

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: Nos pacientes com doença falciforme, a presença de eventos vaso-oclusivos, danos no parênquima e vasculatura pulmonares podem afetar os músculos respiratórios da parede torácica, abdômen e diafragma, podendo levar à fadiga muscular com presença de dispnéia e redução na mobilidade. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do treinamento muscular inspiratório (TMI) domiciliar em pacientes com doença falciforme. **Material e métodos:** Os pacientes foram divididos em 2 grupos (grupo com carga verdadeira – GCV e grupo com carga falsa – GCF) e todos receberam um incentivador para o treinamento. A duração total do programa de TMI foi de 18 semanas, com treinamentos diários de 10 minutos. Foram avaliadas a força dos músculos respiratórios por meio da aferição das pressões inspiratória e expiratória máximas (PI_{máx} e PE_{máx}, respectivamente), bem como realizada a aplicação da escala do Medical Research Council (MRC), que permite ao paciente indicar até que ponto a dispnéia afeta a sua mobilidade, além da escala modificada de impacto da fadiga (MFIS), utilizada para avaliação do impacto da fadiga na qualidade de vida do paciente. A carga usada para o TMI foi de 60% da PI_{máx}. **Resultados:** Foram avaliados 4 casos, sendo divididos 2 casos por grupo (casos 1 e 2 do GCV e os casos 3 e 4 do GCF). **Caso 1:** Paciente do sexo masculino, 40 anos, apresentou, após intervenção, aumento da PI_{máx} de 134,56%, passando de 54 cm H₂O ($\pm 2,64$) para 126,66 cm H₂O ($\pm 6,65$). A PE_{máx} aumentou 62,61%, passando de 84 cm H₂O ($\pm 3,60$) para 136,6 cm H₂O ($\pm 5,03$). O valor da MRC alterou-se de 3 para 1, sendo que, quanto menor o valor, menor a dispnéia para realização de uma determinada atividade de vida diária (AVD). O valor da MFIS passou de 44 para 29, sendo que valores maiores ou iguais a 38 representam presença de fadiga, e menores que 38, ausência de fadiga. **Caso 2:** Paciente do sexo masculino, 38 anos, apresentou, após intervenção, aumento da PI_{máx} de 8,68%, passando 103,66 cm H₂O ($\pm 5,50$) para 112,66 cm H₂O ($\pm 6,42$). A PE_{máx} sofreu uma queda de 5,64%, passando de 136 cm H₂O ($\pm 8,66$) para 128,33 cm H₂O ($\pm 4,72$). A MRC manteve-se em 1, e o valor da MFIS passou de 11 para 15. **Caso 3:** Paciente do sexo masculino, 61 anos, apresentou, após período de TMI, aumento de 92,31% da PI_{máx}, elevando-se de 69,33 cm H₂O ($\pm 4,50$) para 133,33 cm H₂O ($\pm 6,50$); a PE_{máx} aumentou 151,69%, alterando-se de 59,33 cm H₂O ($\pm 4,61$) para 149,33 cm H₂O ($\pm 6,11$). Já a MRC passou de 3 para 1, enquanto o resultado da MFIS passou de 36 para 54. **Caso 4:** Paciente do sexo feminino, 52 anos, apresentou, após período de TMI, aumento de 45,23% da PI_{máx}, elevando-se de 56 cm H₂O (± 3) para 81,33 cm H₂O ($\pm 3,21$). A PE_{máx} reduziu 6,29%, alterando-se de 100,66 cm H₂O ($\pm 2,51$) para 94,33 cm H₂O ($\pm 3,05$). Já o valor referente ao MRC manteve-se em 2, enquanto a MFIS passou de 47 para 34. **Discussão:** O TMI, mesmo sem qualquer carga, parece favorecer um aumento da PI_{máx} e, apesar do treinamento visar os músculos inspiratórios, a PE_{máx} também pode beneficiar-se. A dispnéia durante a mobilidade tende a reduzir sem necessariamente ocorrer melhora da fadiga sobre a qualidade de vida. Porém, os resultados serão mais conclusivos após análise de uma amostra maior.

Conclusão: Exercícios respiratórios parecem contribuir para um aumento da força muscular respiratória e redução da dispnéia em pacientes com doença falciforme.

125. DETECÇÃO DE HEMOGLOBINAS C E D EM CANDIDATOS A DOADORES DE SANGUE NO HEMONÚCLEO DE FRANCISCO BELTRÃO – PARANÁ

Velasquez PAG, Riviera T, Hellmann M

Universidade Paranaense (UNIPAR), Paranavaí, PR, Brasil

Objetivos: Realizar um levantamento dentre os candidatos a doação de sangue no Hemonúcleo Regional de Francisco Beltrão (PR) do índice de portadores de hemoglobinas C e D entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016. **Material e métodos:** A coleta dos dados ocorreu através de um formulário utilizando como fonte o banco de dados do sistema Hemovida. As seguintes informações foram coletadas: sexo, raça e tipo de hemoglobina detectada. **Resultados:** No período estudado, o hemonúcleo recebeu 35.619 doadores aptos, dos quais 19 (0,05%) possuíam as HbC ou D. Destes, 17 eram do sexo feminino. Treze (0,04%) candidatos eram heterozigotos para a HbC (AC), 5 (0,01%) heterozigotos para HbD (AD) e um (0,003%) candidato possuía HbED. Somente dois doadores eram negros e ambos possuíam HbAC. Os demais eram caucasianos. **Discussão:** O sudoeste do Paraná, região onde fica Francisco Beltrão, possui uma colonização marcadamente europeia, principalmente italiana.¹ Observando as hemoglobinas anormais que circulam em cada região, pode-se compreender o processo de miscigenação no território nacional, iniciada há cinco séculos com a chegada dos europeus, e no século 16, com a chegada de africanos escravizados, trazendo consigo o gene da HbS. Quase 300 anos depois, os genes responsáveis pela talassemia “desembarcaram” no Brasil junto com os imigrantes Europeus, Asiáticos e do Oriente médio.² Em um hemonúcleo no Rio Grande do Sul, foram encontrados 0,16% de doadores AC. Observa-se que nas regiões Sudeste e Nordeste do país, os índices aumentam para essas hemoglobinas conforme aumenta a população com origem africana.³ No Piauí, 0,5% dos doadores eram heterozigotos para HbC (AC).⁴ Em doadores no Distrito Federal, foram observados 0,05% de AC e 0,02% de AD,⁵ dados mais próximos aos observados no presente estudo. **Conclusão:** Nos doadores de sangue do Hemonúcleo Regional de Francisco Beltrão (PR), observou-se um índice de portadores de hemoglobinas C e D baixo, semelhante ao encontrado em regiões com a mesma colonização.

Referências:

- Oliveira AT, Santos SMM. Colonização, Tradições Culturais, Religiosas e Educacionais: Comunidade São Pio X – Francisco Beltrão – Paraná. III CONEDU – Congresso Nacional de Educação. Disponível em: http://www.editorarealize.com.br/revistas/conedu/trabalhos/TRABALHO_EV056_MD1_SA14_ID12019_18082016112728.pdf. Acessado em 3 de agosto de 2017.
- Fioravanti C. Efeitos da diversidade Intensa: miscigenação faz do Brasil um campo fértil para as anemias hereditárias. Revista Pesquisa Fapesp, 102, agosto de 2004. Disponível em: <http://revistapesquisa.fapesp.br/wp-content/uploads/2004/08/042-045-hematologia.pdf>. Acessado em 3 de agosto de 2017.
- Lisot CLA, Silla LMR. Triagem de hemoglobinopatias em doadores de sangue de Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil: prevalência em área de colonização italiana. Cad Saúde Pública. 2004;20:1595-601.
- Soares LF, Oliveira EH, Lima IB, Silva JM, Mota JT, Bonini-Domingos CR. Hemoglobinas variantes em doadores de sangue do Centro de Hematologia e Hemoterapia do estado do Piauí (Hemopi): conhecendo o perfil epidemiológico para construir a rede de assistência. Rev Bras Hematol Hemoter. 2009;31:471-2.
- Vieira AG. Prevalência do Traço Falciforme em Doadores de Sangue do Distrito Federal. Trabalho de Conclusão de Curso - Centro Universitário de Brasília - Uniceub Faculdade de Ciências da Educação e Saúde Graduação em Biomedicina, 2016.

126. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: RELATO DE DOIS CASOS

Costa LM, Santos LPD, Coltri ML, Julio MB, Reencober NA, Campos VRA, Duch CR

Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil

Introdução: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é um distúrbio adquirido da hematopoiese definido por hemólise intravascular com he-

moglobinúria e trombozes venosas potencialmente fatais devido à expansão clonal não maligna de uma ou mais células-tronco hematopoiéticas que adquiriram mutações no gene da fosfatidilinositolglicana classe-A no cromossomo X. Ocorre bloqueio da síntese de glicosilfosfatidilinositol, responsável por manter aderidas à membrana plasmática as proteínas CD55 e CD59, que controlam a ativação da cascata do complemento. Assim, a hemólise na HPN é o resultado do aumento da suscetibilidade de eritrócitos clonais ao complemento. **Objetivo:** Relatar dois pacientes diagnosticados com HPN no serviço de Hematologia do Hospital de Ensino da Santa Casa de Araraquara. **Materiais e métodos:** Relato de caso e revisão da literatura, nas bases Cochrane, MEDLINE, Embase e LILACS, entre 2000 até 2017. **Descrição dos casos:** Caso 1: R.A.C., feminino, 35 anos, admitida na Santa Casa de Araraquara em 2013 com dispnéia aos médios esforços e fadiga há 6 meses, petéquias, equimoses em membros inferiores e aumento do fluxo menstrual. No hemograma, havia pancitopenia e a biópsia de medula óssea demonstrou hipoplasia global, com escassa megacariocitose, retardo da maturação granulocítica e eritroide compatível com quadro de anemia aplástica (AA). A citometria de fluxo demonstrou 4,5% das hemácias com perda total de expressão de CD59 (população HPN III); 17% dos neutrófilos com perda total da expressão de CD24 e aerolisinas; 25% dos monócitos com perda da expressão de CD14 e aerolisinas; concluindo-se a presença do clone HPN em hemácias, neutrófilos e monócitos e, concluindo-se os diagnósticos de AA e HPN. Iniciou-se o tratamento da AA com ciclosporina, porém a paciente desenvolveu hipertrofia gengival grau IV com 3 meses de uso, obrigando a descontinuidade do tratamento. Em 2014, iniciou-se tratamento da HPN com ecilizumab, com resposta satisfatória. Atualmente, mantém tratamento regular, com normalização do hemograma e remissão dos sintomas. Caso 2: J.F.S., masculino, 51 anos, foi atendido na Santa Casa de Araraquara, em 2016 com quadro de anemia hemolítica, Coombs negativo, história prévia de anemia, hematoquezia e hematúria há 2 anos. Após investigação, a imunofenotipagem eritrocítica, para pesquisa de clone HPN por citometria de fluxo, revelou 9% das hemácias com perda parcial (HPN II) e 44% com perda total de expressão de CD59 (população HPN III); 96% dos neutrófilos com perda total de expressão de CD24 e aerolisina; e 95% dos monócitos apresentavam perda de expressão de CD14 e aerolisina, concluindo-se a presença de clone HPN em hemácias, neutrófilos e monócitos, confirmando o diagnóstico. Há um ano o paciente está em seguimento regular, com crescente necessidade transfusional. Há 2 semanas, evoluiu com tromboembolismo pulmonar. O tratamento da HPN ainda não foi possível, pois o paciente não tem doador de medula óssea e pela dificuldade de acesso ao ecilizumabe. **Conclusão:** A HPN é rara, com evolução variável que pode ser confundida com outras patologias. Os casos ilustram evoluções distintas entre pacientes que recebem tratamento específico daqueles que são mantidos apenas com hemoterapia. As altas taxas de morbidade e mortalidade associadas à trombose corroboram para a necessidade do tratamento adequado, que resulta em maior sobrevivência e qualidade de vida.

127. HB SEAL ROCK [(ALPHA 2)142 STOP>GLU, CODON 142 TAA>GAA]: AN EXTENDED ALPHA CHAIN VARIANT FOUND FOR THE FIRST TIME IN HOMOZYGOSIS AND IN BRAZIL

Pedroso GA^a, Oliveira DM^a, Kimura EM^a, Albuquerque DM^b, Costa FF^b, Sonati MF^a

^a Laboratório de Hemoglobinopatia, Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Hemoglobin (Hb) Seal Rock is an extended, unstable α -chain hemoglobin variant associated with α -thalassemia. It results from the substitution of the stop codon by glutamic acid (GLU) at position 142 of the α -chain, changing the C-terminal sequence and inserting thirty additional amino acids [α 2 142, Stop>Glu; modified C-terminal sequence: (142)Glu-Ala-Gly-Ala-Ser-Val-Ala-Val-Pro-Pro-Ala-Arg-Trp-Ala-Ser-Gln-Arg-Ala-Leu-Leu-Pro-Ser-Leu-His-Arg-Pro-Phe-Leu-Val-Phe-(172)Glu-COOH]. The mutation, T AA>G AA, affects codon 142 of the α 2 gene (HBA2:c.427T>G). The elongated chain has 172 amino acids and is present in small quantity. It was first described in the United States in a family of African descent. We detected this variant for the first time in Brazil, in a 15-year-old white male from the city of Campinas, in the state of São Paulo, Southeastern Brazil, and in his (consanguineous) parents. The red cell indices were

determined with an automatic analyzer (XE-2100, Sysmex, Japan). Hemoglobins (Hb) were analyzed by cellulose acetate electrophoresis in alkaline and acidic pHs and by cation-exchange high-performance liquid chromatography (HPLC) (Variant II™, Bio-Rad Laboratories, USA) and reverse phase HPLC (RP-HPLC) (Alliance, Waters Corporation, USA). The molecular analyses involved the detection of the mutation by direct sequencing of the selectively amplified α genes. Other non-deletional forms and the more commonly found deletions were excluded by restriction analysis and multiplex PCR. The patient's red cell indices were as follows: red blood cell (RBC) count $4.75 \times 10^6/\text{mm}^3$, hemoglobin (Hb) 12.0 g/dL, hematocrit (Ht) 38.1%, mean corpuscular volume (MCV) 80.2 fL, mean corpuscular hemoglobin (MCH) 25.3 pg and red cell distribution width-coefficient of variation (RDW-CV) 14.2%. In alkaline electrophoresis, the variant migrated further towards the anode than HbA₂, and in acidic pH its electrophoretic mobility was similar to that of HbA. Hb Seal Rock eluted as "unknown" in the cation exchange HPLC [retention time (RT) = 4.79 minutes], representing only 4.8% of the total hemoglobin. In the RP-HPLC, an anomalous α -chain with RT = 50.272 minutes was detected in addition to the normal globin chains. Sequencing (ABI Prism 3500, Applied Biosystems, USA) revealed the substitution of the stop codon (codon 142) by the GLU codon in the α_2 gene [STOP>GLU (TAA>GAA)] in homozygosis. This change was confirmed by sequencing the complementary DNA strand and by familial analysis, which revealed that the patient's mother is a simple heterozygote for Hb Seal Rock and his father is a compound heterozygote for this variant and for the $\alpha^{3.7}$ deletion. This is the first report of Hb Seal Rock in the Brazilian population. To our knowledge, it is also the first report of a homozygote. In the family studied in USA, the compound heterozygote had a hematology comparable to mild Hb H disease, while the Hb Seal Rock trait was phenotypically alpha-thalassemia-2 trait; in this Brazilian family, both the compound heterozygote and the homozygote had a very mild thalassemic picture (both with total Hb of 12.0 g/dL), compatible with the alpha-thalassemia-2 trait, while the simple heterozygote had completely normal hematological values. **Funding:** FAPESP and CNPq/Brazil.

128. IMPORTÂNCIA DO MÉTODO MLPA PARA O DIAGNÓSTICO MOLECULAR DA ANEMIA DE FANCONI

Corrêa LM^a, Pilonetto DV^a, Piovezan BZ^a, Ribeiro LL^b, Nichele S^b, Pasquini R^b, Bonfim CMS^b, Pereira NF^a

^a Laboratório de Imunogenética, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^b Serviço de Transplante de Medula Óssea, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A anemia de Fanconi (AF) é uma aplasia constitucional, caracterizada por fragilidade cromossômica e suscetibilidade aumentada ao câncer. Apresenta grande heterogeneidade clínica e 21 subtipos genéticos já identificados. As estratégias para diagnóstico incluem teste de instabilidade cromossômica e investigação molecular com identificação de mutações no gene envolvido, entre elas grandes deleções em FANCA. **Objetivo:** Este estudo avaliou a importância do MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) na investigação de grandes deleções pela análise retrospectiva de 115 pacientes AF atendidos no complexo do Hospital de Clínicas da UFPR e a frequência com que foram identificadas em pacientes do subtipo FA-A. **Material e métodos:** Todos os pacientes tinham teste de instabilidade cromossômica positivo e foram triados para presença de mutações frequentes em FANCA, FANCC e FANCG. Quando nenhuma mutação foi identificada na triagem ou somente uma mutação foi detectada em FANCA, utilizou-se o MLPA para detecção de grandes deleções, seguido pelo sequenciamento de Sanger dos genes FANCA, FANCC, FANCG, FANCE e FANCF quando necessário. O MLPA foi executado com reagentes SALSA P031/P032 (MRC Holland, Holanda) em analisador genético e os resultados interpretados com software Sequence Pilot (JSI, Alemanha). **Resultados:** Os 115 pacientes foram investigados pelo teste de triagem de mutações em FANCA, FANCC e FANCG. Destes, 51 (43,9%) tiveram mutações detectadas nesta etapa, dos quais 35 em FANCA, 7 em FANCC e 9 em FANCG. Em 64 pacientes não foi detectada nenhuma mutação investigada na triagem, e em 22/35 pacientes FA-A somente uma mutação foi encontrada. Esses 86 pacientes foram testados utilizando o MLPA, e em 23 foram detectadas grandes deleções, sendo 17 em heterozigose, 4 em homozigose e 2 em heterozigose composta com uma segunda grande deleção, totalizando 19 diferentes grandes deleções identificadas. Seguindo a estratégia proposta, após a triagem e a investi-

gação de grandes deleções, 74 pacientes, sendo 63 não concluídos e 11 em que apenas um dos alelos apresentava uma grande deleção, tiveram FANCA sequenciado para conclusão da investigação deste gene. Dos 115 pacientes, 71 (61,7%) foram incluídos no subtipo FA-A e 23/71 (32,4%) apresentaram grandes deleções. **Discussão:** Os achados deste estudo corroboraram dados da literatura onde mutações em FANCA estão presentes em 60 a 70% dos casos de AF e 15 a 40% são constituídas de grandes deleções. Esse tipo de alteração pode levar à deleção de éxons completos ou grande parte da sequência codificante do gene, envolvendo 30 ou mais éxons. O método de MLPA é adequado para identificação de grandes deleções porque utiliza sondas cuja hibridização depende da presença da sequência-alvo, o que proporciona um mapeamento mais detalhado da região deletada. **Conclusão:** FANCA é o gene mais frequentemente envolvido na AF e precisa ser prioritariamente investigado. Sua completa caracterização requer a detecção de grandes deleções que não podem ser identificadas por métodos convencionais de sequenciamento. Este estudo permitiu avaliar a eficiência do método de MLPA na detecção de grandes deleções que levam à disfunção do gene FANCA e consequentemente à manifestação clínica da AF, além de identificar a frequência com que esse tipo de mutações ocorreu nessa população de pacientes brasileiros.

129. TESTES CITOGENÉTICOS DE INSTABILIDADE CROMOSSÔMICA INDUZIDOS POR DEB E MMC: ANÁLISE RETROSPECTIVA DE 20 ANOS

Marques BMS^a, Linardi C^a, Leal AM^a, Pinotti PBT^a, Cordeiro MG^a, Mancini TI^a, Carvalho LAB^b, Caputo LZ^a, Rocha VG^a, Velloso EDRP^a

^a Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR, Brasil

Objetivos: O teste padrão ouro para diagnóstico de anemia de Fanconi é o teste citogenético com uso de agentes clastogênicos como o diepoxibutano (DEB) ou mitomicina C (MMC). O teste é de difícil padronização, devendo ter seus valores de referência estabelecidos em cada laboratório (Auerbach, 1989). No laboratório de citogenética do Serviço de Hematologia do HCFMUSP, o teste de DEB foi validado em 2002 (positivo para índice de quebras/total de metáfases > 0,74; duvidoso: 0,08 a 0,73; e negativo < 0,08; Caputo, 2002) e o da MMC em 2009 (positivo: índice ≥ 1,12; duvidoso: 0,91 a 1,11 e o teste negativo ≤ 0,9; Mascarenhas, 2009). O objetivo deste trabalho foi avaliar os resultados destes testes, correlacionando seus resultados com dados clínicos e procedência/ano da amostra. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo de todas as amostras encaminhadas para realização de teste de instabilidade cromossômica ao Laboratório de Citogenética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 1996 a 2017. Dados clínicos [sexo, idade, suspeita diagnóstica (anemia de Fanconi *sensu lato* ou outros, como manifestação hematológica, dismorfismo, estudo genético de familiares)], data da amostra (em quinquênios: 1996-2000; 2001-2005; 2006-2010, 2011-2017) e procedência da amostra (complexo HC adultos, HC infantil, HC TMO e centros externos ao HC) foram obtidos do pedido médico. Estudou-se também o cariótipo por banda G. Para análise dos dados, foi utilizado o programa Stata para Windows, versão 10. Foram utilizados os testes de Mann Whitney (variáveis contínuas de distribuição não normal), teste do qui-quadrado e teste exato de Fisher (variáveis nominais). Para análise multivariada e regressão logística, foram selecionadas variáveis que alcançaram $p < 0,05$. Todos os testes foram bicaudais, com nível de significância definido em 5%. **Resultados:** Foram avaliadas 1067 amostras, sendo 51,5% do sexo masculino, idade variando de 1 dia a 61 anos (média de 13 anos e mediana de 11 anos). Mil e cinquenta e nove amostras foram submetidas ao teste de DEB e 103 ao teste de MMC (95 amostras com concomitância dos 2 testes). Resultado positivo, duvidoso e negativo no teste de DEB foram observados em 98 (9,25%), 95 (8,97%) e 866 (81,78%) casos. Resultado positivo para MMC foram observados em 11 (10,68%) casos. Houve concordância em todos os resultados dos casos de DEB e MMC; 99/1067 casos (9,28%) foram positivos por DEB e/ou MMC. Menor idade ($p = 0,0016$), hipótese diagnóstica de anemia de Fanconi ($p = 0,001$), período/quinquênio mais antigo de encaminhamento da amostra ($p = 0,000$) e não procedência do complexo HC adultos ($p = 0,001$) se associaram ao teste de instabilidade positivo; as 3 primeiras variáveis mantiveram sua significância na análise multivariada. Dezesesseis cariótipos em sangue periférico mostram-se alterados, em 4 deles observou-se anormalidade presente na amostra de medula (provável anormalidade hematológica clonal). **Discussão e conclusão:** Foi observada alta taxa de positi-

dade (9,28%) ao teste de DEB ou MMC no laboratório, ambos sendo equivalentes. Tais dados evidenciam a correta suspeita clínica dos pacientes encaminhados, particularmente no grupo mais jovem e encaminhados em fase da padronização do teste no laboratório (possivelmente decorrente de busca ativa nesse período).

130. HAPLÓTIPOS DA HB SNA ANEMIA FALCIFORME NO ESTADO DO PARANÁ

Watanabe AM^{a,b}, Pianovski MAD^b, Souza RLR^c, Lenzi L^d

^a Hemocentro Coordenador, Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil

^b Departamento de Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^c Departamento de Genética, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^d Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: Dentre as doenças falciformes, a anemia falciforme (HbSS) é a mais frequente na população mundial. Entretanto, polimorfismos presentes no grupamento da globina β^S são associados a manifestações clínicas diferenciadas. São cinco os haplótipos da hemoglobina S, resultado da presença ou ausência destes polimorfismos, identificados por enzimas de restrição: CAR (Bantu), BEN (Benin), SEN (Senegal), CAM (Camarões) e Árabe-Indiano (Asiático). **Objetivos:** Identificar os haplótipos da HbS na anemia falciforme, suas frequências e distribuição histórica no estado do Paraná. **Material e métodos:** Trata-se de estudo longitudinal, descritivo, qualitativo, quantitativo e analítico para a definição dos haplótipos e suas frequências. As amostras de sangue dos pacientes foram coletadas em papel filtro nos ambulatórios de Hematopediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná – HEMEPAR e das crianças detectadas pelo teste do pezinho no Serviço de Referência em Triagem Neonatal do Estado do Paraná – FEPE-PR, no período de março de 2011 a janeiro de 2014, após aceitação em participar da pesquisa e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pelo paciente ou responsável. A genotipagem foi realizada no laboratório do Centro de Genética e Pesquisa Molecular de Câncer em Crianças – CEGEMPAC em Curitiba. Foram genotipados 100 pacientes SS. Para a determinação dos haplótipos da globina β^S , foram amplificadas as regiões do grupamento do gene β^S (5'g^c, g^c, g^A, $\varphi\beta$, 3' $\varphi\beta$, 5' β) e os polimorfismos, identificados com as enzimas de restrição XmnI, HindIII, HincII e HinfI. Os protocolos de trabalho para a HbS foram baseados em Sutton, Bouhassira & Nagel (1989) e em Lapoumérie et al. (1992). Haplótipos indeterminados foram considerados atípicos. **Resultados:** No Paraná, dos pacientes SS genotipados, 76% foram CAR; 17,5%, BEN; 0,5%, SEN; 0,5%, CAM; e 5,5% atípicos. Não foi encontrado o haplótipo Árabe-Indiano. **Discussão:** A maior frequência do haplótipo CAR no estado do Paraná é semelhante à encontrada em outros estados das regiões Sul e Sudeste do país. Os registros históricos mostram que os africanos da região da República Centro-Africana (CAR) pertencentes ao grupo étnico dos bantos, foram trazidos ao Brasil na condição de escravos pelo Porto do Rio de Janeiro, nos séculos XVIII e XIX. De lá, foram levados para outros locais das regiões Sul e Sudeste. Apesar de terem sido poucos em relação aos outros estados, a sua maior concentração ocorreu nas cidades de Antonina, no litoral paranaense, e em Castro, nos Campos Gerais. Por outro lado, a menor frequência do haplótipo Benin no Paraná se justifica pela entrada de africanos da região do Benin pelos portos de Salvador, na Bahia, onde há predominância deste haplótipo. **Conclusão:** A frequência dos haplótipos CAR e BEN entre os pacientes HbSS no estado do Paraná está de acordo com os registros históricos da distribuição do gene da globina β^S neste estado. Agradecimentos à Fundação Araucária de Apoio ao Desenvolvimento Científico pelo patrocínio.

131. AVALIAÇÃO DO PERFIL CLÍNICO-LABORATORIAL DOS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME ACOMPANHADOS NO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HSPE-SP NO PERÍODO DE 2012-2016

Babino AC, Vicari P, Satake M, Vargas APML, Figueiredo VLP

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” (HSPE-FMO), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma doença hereditária, associada a episódios dolorosos recorrentes, anemia hemolítica e dano progressivo de vários órgãos. Até o início dos anos de 1990, a sobrevivência além da quarta década foi considerada incomum. Atualmente, em países com sistemas de saúde desenvolvidos, mais de 90% dos recém-nascidos com DF sobrevivem até a idade adulta. No entanto, a expectativa de vida (EV) ainda é reduzida em mais de duas décadas em comparação com a população em geral. Com uma EV crescente, a DF evoluiu para uma desordem debilitante com morbidade substancial resultante da vasculopatia e do dano multiórgão. **Objetivos:** O presente estudo avaliou o perfil clínico laboratorial de pacientes portadores de DF acompanhados no HSPE. **Casística e métodos:** Foram avaliados retrospectivamente 35 portadores de DF, através de análise de prontuários, num período de 5 anos. Dados laboratoriais basais, tais como HMG, HbF, marcadores de hemólise e função renal, foram comparados com as complicações clínicas encontradas. Os resultados foram analisados com testes não paramétricos, levando-se em conta a variabilidade e a natureza das distribuições das variáveis estudadas. Para todos os testes estatísticos foi utilizado o nível de significância de 5% ($\alpha = 5\%$). **Resultados:** Destes 35 pacientes, 14 (40%) eram homens e 21 (60%), mulheres; 5 (14,3%) S β talassemia; 9 (25,7%) SC; e 21 (60%) SS. Quatro pacientes (11,4%) foram excluídos por perda do seguimento no período e 7 (20%) evoluíram para óbito. A média de idade foi de 50,1 anos (DP $\pm 13,7$) e mediana de 52 anos (21 a 83). Hb média foi 8,5 g/dL (DP: 2,14) e mediana 8,2 g/dL (4,6 a 12,8); HbF média foi 7,04% (DP: 6,2) e mediana 5,95% (0,9 a 25); DHL média 466 U/L (DP: 318) e mediana 341 (143 a 1230). Dos 24 (77,4%) pacientes que realizaram avaliação com ECO significância, 8 (33,3%) apresentaram PSAP ≥ 30 mmHg e 3 (12,5%) com PSAP > 25 mmHg. Dos pacientes avaliados, 67,8% apresentaram microalbuminúria, 60% tinham histórico de sobrecarga de ferro, 33,3% sofriam de osteonecrose de cabeça de fêmur e 22,6% de úlceras de MMII. Somente 17 pacientes possuíam avaliação oftalmológica. Destes, 6 (35,6%) apresentaram algum grau de comprometimento retiniano. A presença de hipertensão pulmonar, úlcera de membro inferior, lesão renal e retinopatia não apresentaram correlação com os biomarcadores prognósticos avaliados. A correlação de DHL elevado e incidência de histórico de acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico foi estatisticamente significativa, com $p = 0,006$. **Discussão:** Nossa casística apresentou maior frequência de HAP estimada (33,3%) do que o descrito na literatura (6 a 10, 4%), isto pode ser atribuído à idade mediana superior da população estudada. Porém, este dado deve ser melhor avaliado através da cateterização cardíaca direita. A correlação entre DHL e AVC confirma estudos prévios. Entretanto, a ausência de correlação entre as demais complicações da DF e os biomarcadores prognósticos deve ser melhor elucidada com maior número de pacientes estudados. **Conclusão:** À medida que a EV de pacientes com DF aumentou em comparação com seus pares históricos, há uma necessidade urgente de ensaios clínicos randomizados de grande escala para pacientes com idade mais avançada para obter informações mais específicas e agentes terapêuticos efetivos para esta população.

132. IMPORTÂNCIA DO MÉTODO DE PLAQUETA FLUORESCENTE EM PACIENTES COM ESQUIZÓCITOS E MICRÓCITOS

Leal BC, Bovolini PTB, Mourad SC, Belingieri JC

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Plaquetas são definidas como fragmentos citoplasmáticos derivados dos megacariócitos da medula óssea. A metodologia para contagem do número de plaquetas vem evoluindo bastante no decorrer do tempo, desde a estimativa plaquetária obtida pelo método de Fônio até o método de plaqueta fluorescente, que é utilizado em alguns analisadores automatizados de alta tecnologia, como os analisadores da linha XN da Sysmex, que foi utilizado neste estudo. A linha XN utiliza, a princípio, a impedância para a contagem de plaquetas, metodologia que consiste na utilização de um feixe elétrico pelo qual as células passam. Ao passarem por essa corrente elétrica, a mesma é interrompida, gerando um pulso elétrico. Esse pulso gerado será interpretado pelo aparelho em uma escala em fentolitros — quanto maior a célula, maior o pulso e, consequentemente, maior será o valor gerado por aquela partícula na escala em fentolitros. Na impedância, a quantificação de plaquetas é calculada como uma contagem de partículas entre dois discriminadores [discriminador baixo (LD) e discriminador alto (UD)], que são configurados automaticamente nos intervalos 2-6 fL e 12-30 fL, respectivamente. Quando a precisão dessa contagem não pode ser garantida por esse método e/ou o volu-

me plaquetário médio (VPM) não consegue ser definido por conter algum interferente, é possível a realização no XN de uma ação reflexiva de contagem de plaquetas no canal de medição que utiliza fluorescência e que aumenta a quantidade de células contadas em até 6 vezes. No canal de plaquetas fluorescentes, PLT-F, as plaquetas são identificadas e quantificadas pelo corante fluorescente específico, a oxazina, que cora a superfície dos retículos endoplasmáticos rugosos e das mitocôndrias. **Objetivo:** Mostrar a importância do método de plaqueta fluorescente (PLT-F) em casos em que o paciente apresenta um volume elevado de esquizócitos/micrócitos em sangue periférico. **Material e métodos:** A amostra foi coletada em tubo de EDTA, processada em analisador hematológico XN3000-Sysmex e o esfregaço sanguíneo corado em equipamento automatizado (SP-10). **Resultado:** Paciente L.R.B.S, sexo feminino, 1 mês e 6 dias de vida. Após a primeira passagem do seu hemograma no analisador XN 3000-Sysmex, o resultado da contagem de plaquetas obtido com a metodologia de impedância foi de 172.000/mm³, com o volume plaquetário médio (VPM) glosado e *flag* de fragmentos de hemácias, o que nos fez repetir o teste no canal de plaquetas fluorescente, e um gráfico de plaquetas anormal com uma elevação à direita, bastante sugestivo de esquizócitos ou macroplaquetas. O teste foi repetido utilizando a metodologia da plaqueta fluorescente (PLT-F) e o resultado obtido foi 88.000/mm³. Ao fazer a análise da distensão sanguínea, foram observados numerosos esquizócitos e micrócitos. **Conclusão:** A contagem de plaquetas em casos que apresentam uma quantidade aumentada de esquizócitos, micrócitos e fragmentos de leucócitos se mostra bem mais eficiente pelo método de plaqueta fluorescente (PLT-F), visto que a metodologia de impedância apresenta uma limitação nesses casos devido à classificação das plaquetas apenas por tamanho. Como os interferentes citados apresentam um volume menor, todos eles são contados como plaquetas, o que não acontece na metodologia de fluorescência devido à contagem ser feita com base na identificação de organelas plaquetárias.

133. ANEMIA DE DIAMOND-BLACKFAN: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS

Buesa LFP, Devido KC, Damelio LG, Lins NCO, Mourad SC, Reis AWSPD

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A anemia de Diamond-Blackfan (ADB) é uma aplasia congênita pura da série eritroide. O diagnóstico é sugerido pela presença de anemia grave, geralmente macrocítica, com reticulocitopenia, sem atingimento das outras linhagens celulares e com redução na medula óssea dos precursores eritroides. **Objetivo:** Analisar e evidenciar as características clínicas e laboratoriais de pacientes com ADB. **Material e metodologia:** Foi realizada análise retrospectiva dos dados de paciente ambulatorial em hospital de médio porte, diagnosticada com ADB, no período de 12/2015 a 5/2017. Foram realizados hemogramas em analisadores hematológicos com metodologia automatizada, amostras coletadas pré e pós-transfusão de concentrado de hemácias. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 15 anos de idade, com diagnóstico de ADB, procura a unidade de pronto atendimento, onde obtivemos valores críticos pré-transfusionais (hemácias: $1,82 \times 10^6$; hemoglobina: 4,54 g/dL; hematócrito: 14,3%) com correção pós-transfusão de concentrados de hemácias (hemácias: $3,25 \times 10^6$; hemoglobina: 8,96 g/dL; hematócrito: 27,2%). Foram realizadas dosagens séricas de ferro: 287 mcg/dL (valor acima da normalidade); ferritina: 7455 mcg/L (valor acima da normalidade); capacidade total de ligação do ferro: 298 mcg/L (valor dentro da normalidade) e reticulócitos: 2.700/mm³. **Discussão:** A ADB é um distúrbio raro da medula óssea, geralmente diagnosticado no primeiro ano de vida, no qual os pacientes não conseguem produzir glóbulos vermelhos corretamente, devido aplasia no setor vermelho, resultando em uma anemia grave com reticulocitopenia. As mutações nos genes RPS19, RPL5 e RPL11 que codificam as proteínas ribossomais (RPs) são alterações moleculares que estão descritos na literatura para essa patologia. Parte dos portadores da ADB desenvolvem também anormalidades físicas, como microcefalia, hipertelorismo, ptose palpebral, ponte larga e chata do nariz, micrognatia, fenda palatina, lábio leporino, pescoço curto e alado, omoplatas menores do que o habitual e anormalidades nas mãos. Aproximadamente um terço dos indivíduos acometidos pela síndrome apresentam crescimento lento e baixa estatura. O diagnóstico habitualmente é feito por meio de um hemograma e uma biópsia da medula óssea. Entre 20% a 25% dos portadores desta síndrome podem ser identificados através do teste genético, como o PCR para amplificação de todos os 6 éxons do gene RPS19. **Conclusão:** Qualquer anemia deve ser investigada.

Na ausência de causas hemorrágicas ou hemolíticas deve ser colocada a hipótese de produção deficiente de glóbulos vermelhos, congênita ou adquirida. Transfusões sanguíneas mensais fazem parte da vida desses pacientes, mas há possibilidade de cura com o transplante de medula óssea.

134. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: RELATO DE CASO CLÍNICO

Fujimoto DE, Calid CV, Lage JR, Peixoto LDC, Xavier HV, Gomes AZA, Carvalho MS, Fernandes JB, Matias FRA

Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil

Objetivos: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma rara causa de anomalias na membrana das hemácias, causando hemólise. Apresenta anemia hemolítica (AH), hemoglobinúria (principalmente noturna), palidez e icterícia. Para diagnóstico, sinais clínicos e evidências laboratoriais (citometria de fluxo detecta hemácias deficientes). Trombose é a principal causa de morte. Tratamento desde imunossupressor, suporte hemoterápico, transplante de medula óssea. O objetivo deste trabalho é descrever caso de HPN na Amazônia ocidental. **Material e métodos:** Informações do caso clínico pela revisão do prontuário médico do serviço do Hospital das Clínicas de Rio Branco (Acre). Paciente masculino, 29 anos, da zona rural, antecedente de púrpura trombocitopênica imunológica (PTI), esplenectomizado e tratado desde os 11 anos de idade, quando teve malária cerebral com amaurose bilateral. Em 2005, sem queixas, hemograma normal e suspensão própria do corticoide há 4 anos. Outubro de 2013, 3 malárias (plaquetopenia sem hemorragia). Realizou exames e, para tratamento de uma possível PTI, foi associada prednisona. Sem melhora da plaquetopenia, iniciou hidroxilcloroquina (400 mg/dia). Dezembro de 2013, outra malária com plaquetopenia (31.300/mm³), mantida hidroxilcloroquina. Dois meses depois, anemia plaquetopenia e desidrogenase lática (DHL) de 375 UI/L, mantida hidroxilcloroquina (400 mg/dia) e introduzido ácido fólico (10 mg/d). Em maio de 2014, mesmo quadro, com aumento de DHL; foi prescrita vitamina B12 (5000 UI IM em DU). Em julho de 2014, mielograma com linhagem eritroide aumentada, megacariócitos normais. Foi internado para transfusão de hemácias devido à anemia (Hb: 7) com dispneia e cansaço. Agosto de 2014, dor em hipocôndrio direito, artralgia e febrícula há 7 dias. Sorologias: HBV, HIV e HCV negativas; Hb: 9,56 g/dL; Hto: 29%; Hem: 2,97; VCM: 97; Lo: 8010; Segm: 21%; L: 78%; Plt: 18.800/mm³; plasmódio negativo; CD negativo; Cr: 0,9; BT: 0,32. Mantidos hidroxilcloroquina, prednisona, omeprazol e ácido fólico. Novembro de 2014, melhor clinicamente com Hb: 8,7 g/dL e Plt: 25.000. Suspensa prednisona, mantidos hidroxilcloroquina, ácido fólico e omeprazol. Janeiro de 2015, epigastria após hidroxilcloroquina (suspensa) e mantido apenas ácido fólico (10 mg/dia). **Resultados:** Alterações do hemograma, exames de sangue não podiam ser pela complicação da malária, pois CD negativo e ausência de resposta à corticoterapia; não aparentava ser AH autoimune. Nessa época, a queixa principal era fadiga crônica e dificuldade para deambulação. Foi então pensado em HPN, diagnóstico realizado pela citometria de fluxo de alta sensibilidade. Nessa época, exames: Hb: 7,5 g/dL; Hto: 25,1%; Plt: 15.000/mm³; DHL: 1183 U/L. **Discussão:** Em caso de citopenias inexplicadas, especialmente não respondedoras ao tratamento proposto, deve-se investigar HPN. Este paciente apresentava quadro de anemia, plaquetopenia e possível quadro trombótico (trombose de retina prévia) que não respondeu ao tratamento específico para malária ou possível síndrome de Evans. A raridade da doença e sua característica sintomatológica confundem com outras doenças hematológicas e tornam o atraso no diagnóstico comum, deixando o paciente suscetível ao risco de morbimortalidade relacionado à doença se não prontamente identificada. **Conclusão:** Utilizar raciocínio de sinais clínicos, evidências laboratoriais e exame complementar adequado (citometria de fluxo), como foi realizado, tornou-se indispensável para o correto diagnóstico de HPN.

135. CARACTERIZAÇÃO IMUNOFENOTÍPICA DO SETOR ERITROIDE EM CASOS DE APLASIA PURA DE SÉRIE VERMELHA ADQUIRIDA – UTILIDADE DIAGNÓSTICA DA CITOMETRIA DE FLUXO

Silva RG, Maekawa YH, Takao TT, Tamashiro N, Santos JGR, Silva ACT, Chereghini AT, Daniel DC, Goncalves MV, Sandes AF

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O eritrovírus (parvovírus) B19, descoberto em 1974, é o único Parvoviridae considerado patogênico aos seres humanos. Ele faz parte do gênero *Erythrovirus*, que, em contato com o organismo, infecta e destrói precursores eritroides, podendo causar um quadro de aplasia pura da série vermelha. Os pacientes com esse diagnóstico apresentam anemia, diminuição dos reticulócitos e achados morfológicos típicos no mielograma, como diminuição acentuada do número de eritroblastos e presença de proeritroblastos gigantes. O diagnóstico de escolha é realizado por PCR para detecção do vírus, uma vez que os exames sorológicos apresentam baixa sensibilidade diagnóstica. **Metodologia:** Foram avaliados retrospectivamente amostras de medula óssea de 9 pacientes com mielograma sugestivo de aplasia pura de série vermelha por parvovirose que também haviam realizado imunofenotipagem por citometria de fluxo. Para avaliação da diferenciação eritrocítica, foi realizado um tubo com os seguintes AcMo: CD36, CD105, CD71, CD117, CD34, CD45, CD7 e CD19. As amostras foram adquiridas no citômetro de 8 cores FACSCanto-II e analisadas pelo software Infinicyt®. **Resultados:** A idade mediana dos pacientes foi de 39 anos (4-66), sendo 4 homens e 5 mulheres. O hemograma apresentou Hb de 9,3 g/dL (6,3-13), leucócitos de $3,9 \times 10^9/L$ (1-10,3) e plaquetas de $171,5 \times 10^9/L$ (6-485) e todos os casos apresentaram reticulocitopenia: $7.633/mm^3$ (3800-15700). Dos 9 casos estudados, 3 apresentaram PCR positivo para eritrovírus B19; 4 casos realizaram sorologia, com apenas um positivo para IgG; e 2 pacientes não realizaram o exame. O mielograma apresentou hipoplasia eritroide intensa e presença de proeritroblastos gigantes. A imunofenotipagem demonstrou intensa redução de eritroblastos, com número médio de 1,2% (0,2 a 4,5%). Notadamente, os eritroblastos apresentaram perfil imunofenotípico característico, com presença de células com elevado tamanho celular (FSC), elevada granularidade (SSC) e importante bloqueio maturativo na fase de proeritroblastos, com expressão dos antígenos CD117, CD105, CD36, CD71 e CD45 de baixa intensidade. **Discussão:** A citometria de fluxo é uma ferramenta diagnóstica cada vez mais utilizada na avaliação diagnóstica de citopenias de sangue periférico, uma vez que permite identificar, quantificar e caracterizar a diferenciação celular das diversas linhagens hematopoiéticas. Nossos resultados mostram que casos de aplasia de série vermelha adquirida apresentam uma assinatura imunofenotípica peculiar, com redução global do número de eritroblastos e presença de eritroblastos de elevado tamanho (CD71+/CD36+) que expressam exclusivamente os antígenos CD117 e CD105, um perfil equivalente ao achado morfológico de proeritroblastos gigantes. Recomendamos a realização de PCR para eritrovírus B19 para todos os casos que apresentem o perfil imunofenotípico descrito, uma vez que os testes sorológicos apresentam baixa sensibilidade, além da investigação de outros agentes causais de aplasia eritroide.

136. ANEMIA APLÁSTICA SEVERA: 25 ANOS DE IMUNOSSUPRESSÃO COM CICLOSPORINA E CORTICOIDE. PRECISAMOS DE GLOBULINA ANTI-TIMOCÍTICA (ATG) DE COELHO?

Medeiros LA^a, Bonfim C^a, Oliveira MM^a, Bitencourt MA^a, Nabhan SK^a, Clé DV^b, Calado RT^b, Scheinberg P^c, Pasquini R^a

^a Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

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

^c Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O tratamento imunossupressor (TIS) ainda é a melhor alternativa para aqueles pacientes com anemia aplástica (AA) sem doadores aparentados compatíveis ou com idade > 40 anos. Desde 1988, pela irregularidade de distribuição do ATG em nosso meio, foi implementado um protocolo alternativo com ciclosporina (CSA) e prednisona (PRD). Atualmente, o uso de doadores alternativos pode ser indicado como uma linha de tratamento para pacientes jovens com aplasia severa e o uso dos agonistas da trombopoietina associados ao TIS apresenta resultados muito promissores; porém, ambos não são possíveis na grande maioria dos pacientes e o TIS convencional é a realidade na maioria dos centros do nosso país. **Objetivos:** Este estudo visa mostrar os resultados deste tratamento quanto à qualidade da resposta, sobrevida global e possíveis fatores preditores de resposta ao tratamento imunossupressor, validados por 25 anos de seguimento, mostrando similaridade da combinação oral, realizada ambulatorialmente ao padrão ATG + ciclosporina. **Materiais e métodos:** Trezentos e oitenta e quatro pacientes

com diagnóstico de AA foram avaliados através de registro em prontuário médico, no período de 12/1988 a 12/2008, com sobrevida avaliada até 12/2012. As avaliações de resposta foram realizadas com 3, 6, 12 meses e então anualmente. A sobrevida global foi de 61% (± 3), com mediana de seguimento de 12 anos (2 meses-28 anos). Resposta ao tratamento: 51% tiveram algum grau de resposta, com vida normal e independente de transfusões (143 pacientes com resposta completa e 53 com resposta parcial). Trinta e seis pacientes não obtiveram resposta e 152 restantes incluem 96 óbitos e perda de seguimento. Os óbitos se concentram em formas muito severas (neutrófilos < 200 e > duração de doença). A maioria dos pacientes respondeu entre 3 e 6 meses do tratamento. Na análise multivariada, o número de neutrófilos $\geq 200/\mu L$ ($p = 0,009$), plaquetas $\geq 12.000/\mu L$ ($p = 0,018$), reticulócitos $\geq 0,5\%$ ($p = 0,001$) e início do tratamento após o ano de 1997 ($p = 0,002$) apresentaram impacto na sobrevida global. Já os pacientes com 15 ou mais transfusões ($p = 0,006$) e idade ≥ 40 anos ($p = 0,003$) tiveram sobrevida inferior quando comparados. De acordo com a severidade, a sobrevida global no subgrupo com a forma severa foi 63% (± 4) e 42% ($\pm 6\%$) nas formas muito severas ($p < 0,001$). A incidência cumulativa de recaída foi de 28% (± 4), com mediana de 4,4 anos e possibilidade de recuperação com novo protocolo imunossupressor. A taxa de evolução clonal foi de 7,81% (16 pacientes com HPN, 9 com mielodisplasia e 5 casos de leucemia mieloide aguda). Menos de 10% tinham clone HPN ao diagnóstico, com 36,6% dos pacientes apresentando HLA-DR15 (versus 20% da população normal). Não houve correlação com resposta ou sobrevida com as alterações citogenéticas ao diagnóstico, à presença de clone HPN ou à presença de HLA-DR15. **Conclusão:** Este estudo demonstra que a sobrevida global utilizando CSA e prednisona é similar sem o uso de ATG, com período longo de seguimento. A sobrevida foi influenciada pela contagem de neutrófilos, plaquetas, reticulócitos, bem como número de transfusões e idade do paciente ao diagnóstico, além do ano de início do tratamento. O total de pacientes tratados com este protocolo no serviço já ultrapassou 700 indivíduos com aparente superioridade nos resultados de 2008 até os dias atuais. **Agradecimentos:** Ao grupo BONE (autores acima e os doutores Elias Atta, Marco A Salvino e Patricia Blum).

137. A COMPREHENSIVE TARGETING SEQUENCING PANEL FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF INHERITED BONE MARROW FAILURE SYNDROMES

Gutierrez-Rodriguez F^{a,b}, Santos ALP^{a,b}, Alves-Paiva RM^c, Donaires FS^{a,b}, Clé DV^{a,b}, Darrigo LC^{a,b}, Oliveira MM^d, Baddini-Martinez JA^{a,b}, Bonfim C^a, Calado RT^{a,b}

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

^b Centro de Terapia Celular, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), São Paulo, SP, Brasil

^c Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^d Unidade de Transplante de Medula Óssea, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Germline mutations are etiologic in several inherited bone marrow failure (BMF) syndromes, such as telomeropathies, Blackfan-Diamond syndrome (DBA), Shwachman-Diamond syndrome (SDS), and congenital neutropenia. In our BMF clinic, we consecutively measure patients' telomere length, but genetic screening is performed only in selected cases. We designed a comprehensive targeting next generation sequencing (NGS) panel with 165 genes related to BMF, hematologic malignancies, and telomere maintenance for the screening of 109 patients for germline mutations. Patients enrolled were suspected to have a telomeropathy ($n = 59$) or were previously diagnosed with idiopathic aplastic anemia (AA, $n = 33$), DBA ($n = 5$), SDS ($n = 1$), myelodysplastic syndrome (MDS; $n = 6$) or congenital neutropenia ($n = 5$). Enrichment-indexed libraries were prepared with genomic DNA by Agilent SureSelect system. Libraries were sequenced on NextSeq 500 instrument (Illumina, USA) using paired-end 100 bp reads. Mean coverage for each gene was 400x. We identified a potentially damaging variant in 24 out of 59 telomeropathy patients; six out of nine patients with dyskeratosis congenita (DC) were identified with heterozygous variants in *TERT* ($n = 1$), *DKC1* ($n = 1$), *TINF2* ($n = 1$), or heterozygous/compound heterozygous in *RTEL1* ($n = 3$). Of note, 12 DC patients were previously screened by Sanger for *DKC1*, *TERT*, *TERC*, and *TINF2*. The most prevalent mutated genes in our DC cohort were *TINF2* and *DKC1*. Nine patients with inherited AA were identi-

fied with a variant in *TERT* (n = 4), *RTEL1* (n = 1), *PARN* (n = 2), *POT1* (n = 1), or *WRAP53* (n = 1). Another AA patient had a homozygous frameshift variant in the *FANCA* gene that may be related to patient phenotype, even though the DEB test was negative. Six patients with pulmonary fibrosis/liver cirrhosis had a variant in *RTEL1* (n = 2) or *TERT* (n = 4). We identified two unrelated patients suspected to have inherited AA with *MPL* variants previously associated with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia: the R257H (heterozygous) and R102P (homozygous). Four out of five patients suspected to have DBA had variants in *RPS19* (n = 2), *RPS16* (n = 1), or *RPL5* (n = 1). We only identified a rare variant in one patient with congenital neutropenia, a homozygous G6PC3 variant (A46P). Finally, we identified a potentially damaging variant in *RUNX1* (R166P) and *CTC1* (V896L) in two unrelated patients with MDS, and a *DHX36* (L520F) variant in an AA patient that evolved to monosomy 7. Our analysis demonstrated that both Fanconi complementary group genes and *RTEL1* are the most polymorphic genes in our panel and presented high frequency of non-pathogenic missense variants. In contrast, rare variants in genes such as *TERT* and *TINF2* were more likely to be pathogenic. Lack of functional assays was the main cause that hampered the pathogenicity assessment of novel variants, since *in silico* analyses alone do not determine if a rare and novel variant is truly disease-causing. To our knowledge, we are the only service in South America that provides both TL measurement and genetic screening required for diagnosis and management of patients with constitutional BMF. Our new targeted sequencing panel identified a molecular defect in almost 50% of patients suspected to have an inherited disease. The establishment of this NGS panel will allow us to easily screen patients for germline mutations and provide novel information that can improve patients' care.

138. NOVEL RTEL1 VARIANTS IN FAMILIES WITH TELOMEROPATHIES

Pinto AL^{a,b}, Gutierrez-Rodrigues F^{a,b}, Donaires FS^{a,b}, Alves-Paiva RM^c, Borges G^{a,b}, Silva JPL^{a,b}, Loth G^d, Bonfim C^d, Clé DV^{a,b}, Calado RT^{a,b}

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

^b Centro de Terapia Celular, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), São Paulo, SP, Brazil

^c Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil

^d Unidade de Transplante de Medula Óssea, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

Defects in telomere maintenance and repair lead to telomere shortening and are the molecular basis for a heterogeneous group of disorders collectively termed telomeropathies. These diseases manifest as dyskeratosis congenita (DC), inherited aplastic anemia (AA), idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), or hepatic cirrhosis (HC). Regulator of telomere length 1 (*RTEL1*) is a helicase critical for telomere maintenance. Biallelic *RTEL1* variants are etiologic in DC and Hoyerall-Hreidarsson (HH) syndrome, while heterozygous *RTEL1* variants have been described in patients with pulmonary fibrosis. We screened patients suspected of telomeropathy for germline mutations using a targeted next-generation sequencing (NGS) panel. Patients were seen at the University of São Paulo at Ribeirão Preto's or the Federal University of Paraná's hospitals. Three unrelated families with novel *RTEL1* heterozygous variants were identified, confirmed by Sanger sequencing, and their pathogenicity was assessed *in silico* using the Combined Annotation Dependent Depletion – CADD tool (≥ 20 as likely pathogenic). In family 1, two siblings diagnosed with DC and very short telomeres ($< 1^{\text{st}}$ percentile) were compound heterozygous for the missense p.Y1086C and the frameshift p.A1259LX *RTEL1* variants (CADD score 24.4 and 27.0, respectively). The p.Y1086C *RTEL1* variant affects a highly conserved tyrosine located at the second Harmonin domain, an important interaction site with partner proteins. The frameshift p.A1259LX *RTEL1* variant truncates the highly-conserved RING domain, responsible for resolving the t-loop in the telomere replication. In family 2, the proband was compound heterozygous for the same p.Y1086C *RTEL1* variant and the p.C1244R *RTEL1* variant, previously described to be pathogenic and located in the RING domain (CADD score 23.2). The proband also was diagnosed with DC and had very short telomeres ($< 1^{\text{st}}$ percentile). The proband's sister, who was clinically healthy, carried the p.Y1086C *RTEL1* variant only. In

family 3, six individuals harbored the heterozygous stop codon p.R743X *RTEL1* (CADD score 39.0). Three individuals developed hypocellular bone marrow and IPF in the fifth decade of life; the other three are younger and clinically healthy, suggesting that the clinical manifestations may be age-dependent. The p.R743X *RTEL1* variant prematurely truncates the protein before the first Harmonin domain, which may affect the molecular scaffolds for protein-protein interactions. These findings help understand the molecular basis of telomere diseases and expand the spectrum of genetic variants. The identification of the genetic defects in patients with bone marrow failure may impact treatment decisions and is essential for genetic counseling.

139. HETEROZYGOUS RTEL1 VARIANTS IN CONSTITUTIONAL BONE MARROW FAILURE

Gutierrez-Rodrigues F^{a,b}, Kajigaya S^b, Young NS^b, Townsley DM^b, Calado RT^a

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

^b Hematology Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Bethesda, Maryland, United States

In constitutional bone marrow failure (BMF), the variability in penetrance and phenotype can complicate diagnosis, as patients with underlying genetic defects may present in adulthood and without characteristic physical anomalies. We routinely screen patients with personal or family history that suggests constitutional BMF for germline mutations using a targeted next generation sequencing (NGS) panel (49 inherited bone marrow failure-related genes). We identified in eight patients with constitutional BMF 10 different *RTEL1* germline variants with unknown clinical significance. To date, only biallelic mutations in *RTEL1* (either homozygous or compound heterozygous) were found to be etiologic in dyskeratosis congenita (DC) and Hoyerall-Hreidarsson (HH) syndrome. Here, we describe *RTEL1* heterozygous germline mutations in AA/BMF patients and assess its pathogenicity using the Combined Annotation Dependent Depletion (CADD) PHRED score to predict their deleterious potential, as well as compare the frequencies of *RTEL1* heterozygous variants in our cohort with ExAC database. We also assessed telomere integrity by overall telomere length (TL) and single-stranded 3'-overhang measurement. Rare and heterozygous missense *RTEL1* variants predicted *in silico* as deleterious by CADD PHRED score were enriched in our cohort when compared to ExAC (5% vs 0.8%, $p < 0.001$, χ^2 test). Among eight patients (P1-P8), seven were diagnosed with AA and one with isolated neutropenia. Except for P1 and P2, who were both biallelic (D743N/P895L and G975S/F1262L variants, respectively), the other six patients carried single heterozygous *RTEL1* variants. According to the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) consensus criteria, four of 10 *RTEL1* variants were classified as likely pathogenic (M676T, D743N, G975S, and F1262L); three of 10 as uncertain significance (P82L, A926G, and P1020H), as there was not enough data to fulfill criteria; and three as likely benign, all located outside conserved regions. Three patients had very short TL and four had normal TL but severely eroded 3'-telomeric overhangs. The frequency of patients with eroded 3'-overhang and *RTEL1* variants (63%) was higher than the frequency observed in screened patients without *RTEL1* variants (13%; $p = 0.03$), suggesting that 3'-overhang shortening associated with *RTEL1* dysfunction rather than with BMF in general. For the F1262L variant located at the RING domain, we specifically assessed its impact on *RTEL1* interaction with the shelterin TRF2 protein by immunofluorescence. Confocal immunofluorescence showed wild type *RTEL1*, but not *RTEL1*-F1262L, co-localized with TRF2 in 293T-transfected cells, demonstrating F1262L as a pathogenic mutation in AA. Patients 3, 4, 6, 7 and 8 co-carried variants in other telomere biology genes. As seen with other telomere biology components, heterozygous *RTEL1* variants had a variable penetrance, possibly acting as disease modulators in a complex genomic architecture. In summary, *RTEL1* haploinsufficiency associated with both overall telomere shortening and single stranded 3'-overhang erosion independent of length. Thus, TL measurement alone may not identify patients with telomere dysfunction carrying *RTEL1* variants. Pathogenicity assessment of heterozygous *RTEL1* variants relied on a combination of clinical, *in silico*, and functional data required to avoid misinterpretation of common variants.

140. PATIENT WITH TELOMEROPATHY FAILED TO RESOLVE G-QUADRUPLEX STRUCTURES AFTER TMPYP4 TREATMENT

Silva JPL^{a,b}, Tellechea MF^{a,b}, Gutierrez-Rodrigues F^{a,c}, Clé DV^{a,c}, Santana-Lemos BA^{a,c}, Santos ALP^{a,c}, Donaires FS^{a,c}, Calado RT^{a,c}

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

^b Centro de Terapia Celular, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

In mammals, the chromosome ends are capped by specialized structures called telomeres. They are composed of thousands of in tandem TTAGGG sequences complexed with telomere-specific proteins named as shelterins. Genomic regions rich in guanines are prone to form G-quadruplexes (G4), compact secondary DNA structures assembled through four guanine interactions. G4 plays a role in genome homeostasis, being involved in transcription, recombination, and replication. At telomeres, G4 are resolved in every cell cycle, as these DNA structures hamper telomere elongation by telomerase. Stabilization of G4 by synthetic molecules, such as TMPyP4, leads to telomere instability and fragility. We previously observed that RecQ helicases' expression is downregulated in telomeropathy patients. These helicases are critical to genome-wide G4 resolution, including at telomeres. However, it is unclear whether modulation of G4 homeostasis contributes to genome instability in telomeropathies. Therefore, we assessed the impact of RecQ helicases' downregulation on the G4 resolution at telomeres in lymphocytes collected from a patient with telomere dysfunction: a 21-year-old woman with short telomere length (5.1 kb, 1st percentile) who carried a *TINF2* mutation in exon 6 (R282C; c.844C>T). We quantified the G4 structures in the patient's lymphocytes maintained in culture by immunofluorescence and compared them to a healthy control (31-year-old woman with normal telomere length, 8.1 kb). The amount of G4 foci was detected with an antibody against G4 DNA structure by confocal microscopy. There was no difference in G4 quantification between patient and control. We further evaluated whether the stabilization of G4 by TMPyP4 impaired G4 resolution in a telomere dysfunction scenario. Patient's and control's lymphocytes were treated with TMPyP4 for 72 hours before G4 quantification. At 5 µM of TMPyP4 G4 signal was increased both in patient and in control when compared to non-treated cells, but no difference was observed in the G4 amount between patient and control. However, after a 50 µM TMPyP4 treatment, the fluorescence intensity of G4 in nuclei detected by confocal microscopy was ±1.6-fold higher in the patient's cells compared to the control's. Despite both patient and control presenting increased G4 stabilization after treatment, the patient's lymphocytes failed to resolve G4 structures. G4 increased signal in nuclei colocalized with the TRF2 protein at telomeres proportionally with the concentration of TMPyP4 treatment. TRF2 signal did not change with TMPyP4 treatment, evidencing that telomeres remained intact. Our results suggest that RecQ helicases' downregulation is not enough to perturb G4 disassembly, but when cells presented an increased number of G4 stabilized after TMPyP4 treatment, the patient's cells with telomeropathy failed to properly resolve G4 structures. The molecular mechanisms and pathways involved in this phenomenon are still being evaluated. Nevertheless, our preliminary results evidenced that G4 are modulated differently when cells present telomere dysfunction. **Funding:** Center for Cell-based Therapy, São Paulo Research Foundation (FAPESP) and CNPq (142151/2015-7).

141. COMPARAÇÃO ENTRE OS CUSTOS E O RESSARCIMENTO DO SUS NA ASSISTÊNCIA DE PACIENTES COM DOENÇAS FALCIFORMES

Lobo RADS, Fonseca GHF, Gualandro SFM, Trindade E, Eiroz R, Rocha V

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

Objetivo geral: Avaliar os custos e o ressarcimento do SUS, visando subsidiar a tomada de decisões pelos gestores, organização do cuidado, eficiência e aprimoramento da assistência à saúde dos pacientes com doenças falciformes (DF). A DF é uma doença hemolítica crônica que pode causar oclusão vascular e levar a danos crônicos de múltiplos órgãos. Dessa forma, verifica-se um desafio no cuidado desses pacientes, visto

que sua assistência consome elevadas quantidades de recursos financeiros, pois é uma condição crônica e prevalente no Brasil e no mundo. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, epidemiológico e econômico estratificado por faixa etária de pacientes consecutivos acompanhados no Ambulatório de Hemoglobinopatias de um hospital de alta complexidade, no período de 2008 a 2016. Foram analisadas as contas hospitalares faturadas de acordo com os seguintes agrupamentos: categorias de recursos assistenciais, CID principal e secundário, sexo, residência, faixa etária, competência e valor de faturamento. Para cada paciente foram estudados os recursos utilizados, visando construir uma avaliação econômica do tipo microcusteio para determinação de custos referentes ao tratamento da doença falciforme e eventos adversos. **Resultados:** Foram analisadas as contas hospitalares faturadas de 456 pacientes, sendo 278 pacientes com o genótipo SS, 112 com o genótipo SC e 66 com o genótipo S-THAL. O ressarcimento total de todos os procedimentos foi de R\$ 2.241.763,55 do SUS, enquanto o custo real calculado foi de R\$ 4.572.335,39. Observou-se a presença de 28 agrupadores de procedimentos, entre eles acompanhamento e intercorrências no pré e pós-transplante; hemoterapia; e diagnóstico por radiologia. Dentro de cada agrupador temos diversos procedimentos faturados. Nos pacientes com os genótipos SS e SC, observamos com maior frequência os agrupadores "componente especializado da assistência farmacêutica" e "consultas e diagnósticos clínicos", com os respectivos quantitativos: 3.576, 39.705 e 144.801. **Discussão:** Um ponto importante é a melhoria nos relatos dos procedimentos prestados na assistência em prontuários, pois é uma importante ferramenta administrativa e gerencial. Outra questão a ser ressaltada é que todo planejamento de políticas públicas para o SUS é realizado e baseado de acordo com as séries históricas de atendimento dos hospitais. Se esses dados são subdimensionados por falta de registros oficiais, dificilmente receberá financiamentos futuros. **Conclusão:** É de extrema importância o relato fidedigno de toda a assistência prestada aos pacientes em âmbito hospitalar, para que consigamos apurar o custo real da assistência. No caso da DF analisada, o custo foi superior a mais de 50%, o que equivale a um custo superior a R\$ 2.000.000,00 do valor ressarcido pelo SUS. Com o cenário atual de crise econômica, é fundamental que discutamos a sustentabilidade dos serviços de saúde, consequentemente sua oferta e custos, para que a maior quantidade de atendimento seja disponibilizada para a população que necessita desses cuidados. Nessa condição específica e de alta prevalência, encontramos poucos centros especializados em tratamento e, após a análise dos dados, verificamos como é difícil economicamente atender a essa condição de saúde. Dessa forma, é necessário avaliar de forma mais criteriosa a oferta e atender com o máximo de eficiência essa população, que historicamente já se mostrou tão carente.

142. ALEMTUZUMAB IS A FEASIBLE OPTION FOR THE TREATMENT-NAÏVE AND RELAPSED-REFRACTORY SEVERE ACQUIRED APLASTIC ANEMIA: UPDATED ANALYSIS

Guedes NR, Goncalves JMM, Fonseca ARBM, Lacerda MP, Rabelo IB, Yamakawa PE, Pereira AD, Barros MMO, Goncalves MV, Silva CAR

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Antithymocyte globulin (ATG) + cyclosporine is the treatment of choice for restoring hematopoiesis in patients with severe aplastic anemia (SAA) lacking a matched related donor. However, in some developing countries, such as Brazil, the use of ATG is very limited due to availability, cost, and the reduced number of available beds in public hospitals. Alemtuzumab, a humanized anti-CD52 monoclonal antibody, still available worldwide through a compassionate use program, is also active in SAA because of its lymphocytotoxic properties. Its use is very limited due to previous data showing lack of efficacy and excessive toxicity with the intravenous route. However, subcutaneous alemtuzumab is an alternative option of outpatient treatment with a overall response rate (ORR) of 58% observed in a previously published series of cases (Risitano et al., 2009) and also from the preliminary analysis of the first seven patients in our center, with encouraging results (ORR: 85%, Yamakawa et al., 2015). Here we describe the updated analysis of a single-center experience of subcutaneous alemtuzumab in association with cyclosporine for patients with SAA. **Methods:** Fifteen consecutive SAA patients were treated. Alemtuzumab was administered subcutaneously in an escalating dose of 3-10-30-30-30 mg. The total dose was 103 mg for 14 patients, and 43 mg for one elderly, frail patient. Low dose (1 mg/kg) oral cyclosporine was started on day 7 and then adjusted

according to plasma levels (targeting 200–400 ng/mL). Anti-infective prophylaxis included oral acyclovir and trimethoprim-sulfamethoxazole for three months, and fluoroquinolone and fluconazole during severe neutropenia ($< 0.5 \times 10^9/L$). Weekly monitoring of CMV viremia was performed during the first three months. The primary endpoint was hematologic response at six months. The median follow-up was 29 months (range 5–69). **Results:** Median age was 48 years, and nine patients (60%) were male. Eight patients (53%) were treatment-naïve, and seven (47%) were relapsed-refractory. Eight patients presented PNH clone at diagnosis, with a clone size between 0.001% and 55% in granulocytes and 0.001% and 98% in monocytes. Median time between diagnosis and alemtuzumab treatment was nine months (range 1–300). No treatment-related serious adverse events were observed. Infectious complications were very rare. The overall response rate was 67%. Among responders, 55% had partial responses and 45% had complete responses. The 3-year overall survival was 73%. **Conclusion:** The combination of subcutaneous alemtuzumab + cyclosporine appears to be feasible, effective and safe in SAA patients requiring immunosuppressive treatment. It might be an excellent option for outpatient treatment in centers with limited resources and limited access to ATG.

143. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA E DEMOGRÁFICA DOS PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME DE MANAUS (AM)

Albuquerque CCMEX^a, Veloso APCC^a, Cesar P^a, Fraiji NA^a, Neto JPM^b

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

^b Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: A doença falciforme é hereditária e caracterizada por uma deformação dos eritrócitos, os quais tomam a forma de foice. Essa deformidade leva à obstrução de arteríolas e vênulas que irão levar a crises vaso-oclusivas. Essas crises estão diretamente associadas a inúmeras complicações, tais como dor torácica aguda, priapismo e dores em diversos seguimentos, e consequentemente internações dos portadores da mesma. **Objetivo:** Relacionar o número de complicações da doença falciforme que levaram a internações de pacientes com a doença. **Metodologia:** Foram realizadas revisões dos prontuários médicos em pacientes portadores de doença falciforme atendidos na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) no período entre março de 2016 e novembro de 2016. **Resultados:** Foram recrutados 122 pacientes, com idade média de 15 anos, sendo 52 (42,62) do sexo masculino. Os genótipos apresentaram frequências maiores para os portadores da anemia falciforme (SS), 89,7%, seguidos por SC, (7,5%), e SD, (0,9%), além do Sp (1,9%). As complicações mais frequentes foram priapismo (32,4%), colelitíase (32,1%), sequestro esplênico (41,9%), osteonecrose da cabeça do fêmur (15,5%) e AVC isquêmico (13,5%). **Conclusão:** O curso clínico dos pacientes com doença falciforme é altamente variável, com diversos fatores que modulam toda a heterogeneidade clínica descrita nesse grupo de pacientes. A doença falciforme, apesar de todo acompanhamento e tratamento instituídos, continua sendo uma patologia de difícil manejo. Por ser uma doença de componente genético, as crianças são diagnosticadas muito precocemente e, se não obtiverem um acompanhamento adequado, as complicações irão se desenvolver com maior rapidez e intensidade, ocasionando mais internações. Acreditamos que, para tentar esclarecer esta modulação, fatores principalmente genéticos e associação genótipo-fenótipo podem ajudar nesse contexto. Além disso, entendemos que estudos amplos de associação do genoma dos SNPs podem ajudar a confirmar essas observações e também descrever outros moduladores ambientais para um melhor e adequado acompanhamento e tratamento.

144. APLASIA PURA ADQUIRIDA DE SÉRIE VERMELHA SECUNDÁRIA À INFECÇÃO PELO HIV 1: RELATO DE CASO

Silva ACMV^a, Campos DB^a, Morais MMM^a, Nunes JC^a, Gomes BN^a, Aragão RMC^a, Feitosa TBF^a, Guimarães LAO^b, Barbosa MBB^a, Silva HMV^c

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Esse estudo tem por intuito relatar o caso de um paciente portador de infecção pelo HIV-1 que apresentou aplasia pura adquirida da

série vermelha adquirida secundária. **Materiais e métodos:** As informações foram obtidas a partir do prontuário e do acompanhamento clínico do paciente durante a sua internação em um hospital em João Pessoa (Paraíba). **Resultados:** Paciente masculino, caucasiano, 27 anos, estudante, apresentou quadro de anemia, com hemoglobina 4,2 g/dL, cuja classificação morfológica era normocítica e normocrômica e a classificação fisiopatológica de anemia por déficit de produção, com reticulopenia importante, leucometria $5.800/mm^3$ e plaquetometria $302.000/mm^3$. Não havendo sinais de hemólise, o paciente foi investigado para anemias por déficit de produção e perda crônica de sangue, e apresentou parâmetros de ferro e vitamina B12 normais. O exame de histopatológico da medula óssea evidenciou aplasia da série vermelha e demais séries com celularidade normal. Sendo assim, a anemia normocítica e normocrômica, com série vermelha com morfologia normal na periferia associada a uma reticulocitopenia importante (reticulócitos $< 10.000/microL$), contagens de plaquetas e leucócitos normais e ainda a medula óssea com megacariopoiese, linfopoiese e mielopoiese normais com ausência ou redução significativa de precursores eritroides remetem ao diagnóstico de aplasia pura crônica adquirida da série vermelha. O paciente já estava em uso de antirretrovirais para infecção pelo HIV 1, porém apresentou elevadíssima carga viral com resistência aos antirretrovirais e o tratamento foi modificado. Após 3 meses de tratamento com novo esquema, apresentou melhora dos parâmetros de CD4 e CD8, além de queda da carga viral, porém ainda com anemia e completamente dependente de transfusão. Iniciada então a terapêutica com imunoglobulina 1 g/kg/dia por 2 dias, uma vez ao mês e no segundo ciclo o paciente obteve excelente resposta com níveis de hemoglobina de 11,4 g/dL e não necessitou mais de transfusão. Atualmente com Hb = 13,6 g/dL e apenas em uso de ácido fólico. **Discussão:** A aplasia pura adquirida crônica da série vermelha (APASV) é caracterizada por anemia grave, hipoproliferativa (reticulocitopenia importante) e diminuição de precursores eritroides na medula óssea e a presença normal de precursores das outras séries celulares. A APASV pode ocorrer como doença primária (também chamada de idiopática) ou secundária a diversas outras doenças. Dentre as causas secundárias destacam-se doenças autoimunes, neoplasias, linfoproliferações, infecções virais, após transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico ABO-incompatível e uso de medicamentos. **Conclusão:** Trata-se de uma condição clínica rara, devendo ser submetida à investigação e exclusão de causas secundárias da APASV, incluindo na investigação inicial hemograma e contagem de reticulócitos; biópsia e aspirado de medula óssea; exame de imagem para timoma; pesquisa de anticorpos anti-HIV e anti-HCV e ainda doenças autoimunes.

145. DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA EM MEDULA ÓSSEA – IDENTIFICAÇÃO DE CLONES HPN EM POPULAÇÕES COM EXPRESSÃO HETEROGÊNEA DE GPI E CORRELAÇÃO COM SANGUE PERIFÉRICO

Santos JGR^a, Rodrigues CA^{b,c}, Maekawa YH^a, Takao TT^a, Tamashiro N^a, Millan NM^a, Silva ACT^a, Chereghini AT^a, Gonçalves MV^a, Sandes AF^a

^a Setor de Citometria de Fluxo, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP, Brasil

^c Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença clonal de células tronco hematopoiéticas caracterizada por mutação adquirida do gene PIG-A, que provoca perda de expressão de proteínas ancoradas por glicosilfosfatidilinositol (GPI). A apresentação clínica é heterogênea, variando desde casos de anemia hemolítica não imune e trombose inexplorada até a presença de pequenos clones HPN associados a síndromes de falência medular e casos subclínicos. O diagnóstico é baseado na detecção de células deficientes em GPI (hemácias, leucócitos e monócitos) por citometria de fluxo (CMF). O exame deve ser realizado em sangue periférico (SP), uma vez que a expressão de marcadores ancorados ao GPI é dependente da maturação celular, estando fortemente expressos em células maduras. No entanto, a realização de CMF em medula óssea (MO) é rotineiramente feita para investigação de citopenias inexploradas, e o conhecimento detalhado do perfil imunofenotípico de clones HPN na MO é essencial para a correta identificação e diagnóstico desses pacientes. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é descrever as características clínicas e imunofenotípicas de casos de HPN diagnosticados em MO. **Metodologia:** Foram identificados 21 pacientes com clones HPN em MO por CMF, no período de 2011 a 2017. Uma vez que os pacientes

investigavam citopenias, foi realizado painel imunofenotípico direcionado para SMD, que contém os marcadores ancorados a GPI CD16 e CD14. Clone HPN foi identificado na população de neutrófilos maduros (CD13+, CD11b++ e CD10+) através da perda de expressão de CD16 e na população de monócitos maduros (CD64+++ e CD36, CD45+++ e CD15-) através da perda de CD14. Realizou-se o antígeno CD58 em 4 casos, para avaliação de eritroblastos. HPN foi pesquisada em SP de 15 pacientes utilizando-se os marcadores CD24, CD14, FLAER e CD59. As amostras foram adquiridas em citômetros de 4 cores (FACSCalibur) e 8 cores (FACSCanto-II) e analisadas pelo software Infinicyt®. **Resultados:** A média de idade foi de 31 anos (10-84), sendo 6 homens e 15 mulheres. O hemograma apresentou Hb de 9,1 g/dL (6,2-12,7), neutrófilos de $1,6 \times 10^9/L$ (0,4-4,2) e plaquetas de $68 \times 10^9/L$ (10-247). O número de reticulócitos foi de 111.406/mm³ (22.400-256.400), DHL 1074 UI (349-2915) e haptoglobina estava reduzida em 5/7 casos. Dentre os pacientes, 9/21 casos (42,85%) não apresentavam diagnóstico prévio de HPN. O clone HPN de neutrófilos e monócitos em MO foi de 51% (2-99%) e 70% (7-98%), respectivamente, com tamanho similar ao encontrado no SP: neutrófilos 46% (2-100%, $r^2 = 0,758$) e monócitos 59% (4-100%, $r^2 = 0,902$). O tamanho do clone HPN em eritroblastos foi de 46% (7-92%), similar ao encontrado nas populações de monócitos e neutrófilos da MO. No entanto, o tamanho do clone HPN em hemácias de SP é inferior ao dos encontrados na MO: 12% (0,4-41%). **Discussão:** O reconhecimento do perfil imunofenotípico de clones HPN na MO é fundamental para o correto diagnóstico, uma vez que grandes clones podem alterar as curvas de diferenciação normal, simulando SMD e pequenos clones podem passar despercebidos, com resultados falso negativos. A discrepância do tamanho do clone eritroide na MO e SP reflete o grau de hemólise dos pacientes.

146. ANEMIA FALCIFORME: UMA DOENÇA DE MIL FACES

Gondim BMB, Firmo DO, Leal O, Júnior MCP, Vasconcelos JP, Correia FME

Santa Casa da Misericórdia de Fortaleza, Fortaleza, CE, Brasil

Relato de caso: Paciente do sexo masculino, de 21 anos de idade, previamente diagnosticado com anemia falciforme e talassemia, com histórico patológico progressivo de acidente vascular encefálico sem déficit sequelares, foi admitido em enfermaria de clínica médica da Santa Casa da Misericórdia de Fortaleza (SCMF) devido a um quadro de dor que piorava com a movimentação e melhorava parcialmente com anti-inflamatório não esteroide, edema progressivo e calor no joelho, iniciado há cerca de 4 dias da admissão e interrupção da deambulação por queixas algícas no membro da lesão. Inicialmente, foi atendido em Unidade de Pronto Atendimento (UPA) e, em seguida, encaminhado à enfermaria para investigação diagnóstica e tratamento. Durante o internamento, foi realizada drenagem articular do joelho acometido e obteve-se líquido francamente purulento. Iniciado antibiótico de amplo espectro após colhidas hemoculturas. No primeiro momento não foi feita drenagem contínua e, então, houve piora do quadro clínico. Posteriormente, foi realizada artrotomia de joelho e o dreno permaneceu em aspiração por 72 horas. Paciente evoluiu, então, com melhora do quadro clínico e resolução após tratamento clínico e cirúrgico, recebendo alta sem restrições à deambulação. **Discussão:** A anemia falciforme é uma doença hereditária, monogênica, causada por uma mutação no gene da globina beta da hemoglobina, gerando uma hemoglobina anormal chamada hemoglobina S. No Brasil, a doença é mais prevalente em negros e pardos. Estima-se que existam mais de 8 milhões de pessoas homozigóticas vivendo em território nacional. Uma das características da doença é a enorme variabilidade clínica: enquanto alguns pacientes têm um quadro de grande gravidade e estão sujeitos a inúmeras complicações e frequentes hospitalizações, outros apresentam uma evolução mais benigna, em alguns casos oligossintomática ou até assintomática. Tanto fatores hereditários como adquiridos contribuem para esta variabilidade clínica. Entre os fatores adquiridos mais importantes está o fator socioeconômico, devido a variações nas qualidades de alimentação, de prevenção de infecções e de assistência médica. Esta doença apresenta alta mortalidade devido ao amplo espectro de apresentação, sendo suas complicações graves as principais causas de óbito nos doentes. Afecções associadas como a talassemia, principalmente o tipo alfa, favorece a um melhor prognóstico. Complicações em variados sistemas podem ocorrer, tais como insuficiência cardíaca secundária à anemia, acidente vascular encefálico e infecções graves. O caso do paciente relatado foi de artrite séptica em joelho, uma doença grave na qual a rapidez no diagnóstico e tratamento são essenciais para um desfecho favorável.

147. PREVALÊNCIA DO TRAÇO FALCIFORME EM DOADORES DO BANCO DE SANGUE HEMOLABOR

Costa VGM, Silva SPP, Cruz FFA, Machado GR, Andrade SB, Xavier IDA, Cardoso RF, Gabriel LHR, Neto CMO

HEMOLABOR, Goiânia, GO, Brasil

Introdução: A hemoglobina S (HbS) é uma das alterações hematológicas hereditárias de maior frequência no Brasil. Ela é determinada por uma mutação no cromossomo 11, que ocasiona a substituição do ácido glutâmico pela valina, dando origem à estrutura da HbS. Essa mutação teve origem no continente africano e atingiu expressiva parcela da população em virtude da miscigenação decorrente da imigração de indivíduos escravizados trazidos da África. O traço falciforme é caracterizado pelo aparecimento de HbS em heterozigose, e sua frequência no Brasil varia de 2% a 8%, conforme a intensidade da população negra em cada região. Tanto o traço falciforme como a anemia falciforme são altamente prevalentes no país e, portanto, é comum encontrar doadores de sangue com essa característica. Não há restrição quanto à doação de sangue para pessoas portadoras do traço falciforme, e os hemocomponentes são usados de acordo com o critério de cada serviço. **Objetivos:** Devido à grande importância de investigar a presença de HbS em doadores de sangue e de que os portadores devem ser orientados sobre sua alteração genética, este trabalho tem como objetivo analisar a incidência e quantificar a prevalência do traço falciforme do grupo de doadores do Banco de Sangue Hemolabor, no período de julho de 2016 a junho de 2017. **Material e métodos:** Foi feito um estudo retrospectivo nos registros de doadores cadastrados no sistema de gestão de saúde Tasy. A pesquisa abrange homens e mulheres, entre 16 e 69 anos, que estavam aptos a fazer a doação no período supracitado e apresentaram resultado positivo para presença de HbS. As amostras de sangue foram colhidas por punção venosa durante o processo de doação, em tubos com anticoagulante EDTA. Foram feitos exames de eletroforese de hemoglobina pelos laboratórios de apoio Central Goiana de Sorologia (CGS), nos períodos de julho até dezembro de 2016, e Imunolab, de janeiro a junho de 2017. **Resultados:** De um total de 15.070 doações feitas nesse período, 171 (1,13%) doações obtiveram resultados positivos para presença de HbS, sendo 128 homens (74,85%) e 43 mulheres (25,14%). Desses, 78 eram brancos (45,61%), 76 pardos (44,44%) e 17 negros (9,94%). Em relação à faixa etária, foram obtidos 1 (0,58%) de 16 a 17 anos (doadores acompanhados do responsável legal), 81 (47,36%) entre 18 a 29 anos e 89 (52,04%) acima de 29 anos. **Discussão:** Os dados do censo do IBGE (2010) em Goiânia mostram que a constituição da população é de 624.347 (47,95%) brancos, 579.595 (44,51%) pardos, 73.966 (5,68%) negros, 21.936 (1,68%) amarela, 2.135 (0,16%) indígena e 22 (0,001%) sem declaração; o que justifica a maior quantidade de doadores brancos com presença de HbS. Verificamos que as diferenças entre sexo não apresentam significado estatístico, uma vez que a herança dessa alteração genética é autossômica recessiva. **Conclusão:** A prevalência de doadores portadores do traço falciforme de julho de 2016 a junho 2017 no Hemolabor foi de 1,13%. A miscigenação da nação brasileira é um grande fator de predisposição que não restringe a doença apenas à população negra. A maior parte desses doadores está em idade fértil e teve o diagnóstico dessa alteração genética por meio da doação de sangue.

LEUCÓCITOS, INFLAMAÇÃO, INFECÇÃO E IMUNOLOGIA

148. AVALIAÇÃO DO CONHECIMENTO DE MÉDICOS HEMATOLOGISTAS SOBRE O MANEJO DE NEUTROPENIA FEBRIL

Guaraná M^a, Cruz IL^b, Cantarino IO^b, Nucci M^b

^a Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A neutropenia febril é a complicação mais frequente nos pacientes com câncer. Em virtude das altas taxas de morbidade e mortalidade, o conhecimento do manejo adequado é crítico para os profissionais

que cuidam desses pacientes. A atualização contínua é importante e, ao mesmo tempo, desafiadora para o médico, tendo em vista as constantes modificações na epidemiologia das infecções, o aumento da resistência bacteriana e o surgimento de novos fármacos. **Objetivo:** Identificar o nível de conhecimento da comunidade de hematologistas sobre a conduta do paciente neutropênico febril. **Metodologia:** Médicos hematologistas que tratam de hemopatias malignas, anemia aplástica ou que realizam transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) foram convidados a participar da pesquisa, de forma anônima, respondendo a um questionário contendo 20 questões de múltipla escolha. Áreas de conhecimento exploradas foram epidemiologia, fatores de risco, profilaxia, diagnóstico e tratamento. **Resultados:** No total, 261 médicos responderam o questionário, com a mediana de idade de 38 anos (variação 23-68). A maioria atua no campo das hemopatias malignas (55,6%) e em instituições públicas e privadas (49,8%). A mediana da nota em geral foi de 4,5 (variação 0,5-9). Profissionais com tempo de formado entre 5 e 15 anos tiveram nota significativamente maior (5, variação 1-7,5) que profissionais com menos de 5 (4,5, variação 2-8) ou mais de 15 anos de formado (4, variação 0,5-9, $p < 0,001$). Profissionais com atuação em TCTH tiveram nota maior que profissionais sem atuação nessa área (5, variação 1,5-8 x 4, variação 0,5-9, $p < 0,001$). As questões com maior número de erro foram aquelas relacionadas à dose de cefepima indicada no tratamento da neutropenia febril (92,3%) e sobre que bactéria gram-positiva é mais frequente em pacientes tratados com regimes com altas doses de citarabina (91,2%). Tiveram maiores índices de acertos as questões sobre as bactérias gram-negativas mais comuns no paciente neutropênico (80,8%) e conduta no paciente com levedura em hemocultura (80,1%). Quatro questões foram consideradas críticas porque respostas erradas levariam à conduta ameaçadora da vida do paciente. O índice de acerto nessas questões foram 48,7%, 68,6%, 76,2% e 80,1%. **Conclusão:** As informações obtidas através da aplicação do questionário servirão para desenvolver ferramentas de educação visando o preenchimento das lacunas no conhecimento médico identificadas neste trabalho.

149. EOSINOFILIA GRAVE ASSOCIADA À PARACOCCIDIOIDOMICOSE AGUDA EM UMA JOVEM IMUNOCOMPETENTE

Ferreira AA, Magalhães APS, Zampiroli MCCG, Vivas YAV, Moura MA, Scharff IC, Mota MA

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: Eosinofilia é definida pelo achado de uma contagem absoluta de eosinófilos no sangue periférico $> 350-500/\text{mm}^3$ e está associada a uma gama de condições clínicas alérgicas, infecciosas, autoimunes, neoplásicas ou, mais raramente, idiopáticas. Eosinofilia grave, ou seja, contagem de eosinófilos $> 5.000/\text{mm}^3$, costuma ocorrer em helmintíases, leucemias linfoblásticas, linfomas de células T ou em síndromes hipereosinofílicas com envolvimento de órgãos-alvo. A paracoccidiodomicose (PCM) é a micose sistêmica mais prevalente na América Latina, estando associada à eosinofilia geralmente moderada. É mais comum em homens adultos, tabagistas, etilistas e residentes ou trabalhadores em zona rural. Mais de 90% dos casos de PCM se apresentam na forma crônica da doença. **Objetivo:** Descrever o caso de uma jovem com eosinofilia grave, secundária à paracoccidiodomicose aguda. **Relato de caso:** Mulher de 21 anos, previamente hígida, não etilista e não tabagista, residente na área urbana de um município localizado no interior de Minas Gerais, internada com hipótese diagnóstica de leucemia devido ao relato de febre diária há um mês, dor abdominal inespecífica, anemia normocítica e leucocitose. Negava sintomas respiratórios, lesões cutâneas ou perda ponderal. Ao exame físico, apresentava adenomegalias em cadeias cervical, retroauricular e supraclavicular, além de hepatoesplenomegalia discreta. A radiografia de tórax não evidenciou lesões, mas à tomografia havia conglomerados linfonodais paramedial e epigástrico. Exames laboratoriais: hemoglobina 8,4 g/dL, leucemia global $30.360/\text{mm}^3$ (10.018 segmentados, 3.036 linfócitos, 16.090 eosinófilos), plaquetas $364.500/\text{mm}^3$, VHS elevado, exames relativos às funções renais e hepáticas normais; exames parasitológicos de fezes negativos. A sorologia para HIV foi não reagente. O diagnóstico de PCM foi feito através de biópsia linfonodal, que evidenciou linfadenite crônica granulomatosa, células gigantes multinucleadas e leveduras com múltiplos brotamentos, positivas à histoquímica de prata metenamina. Foi iniciado tratamento com itraconazol, com melhora clínica e diminuição significativa da eosinofilia. **Discussão:** A PCM, causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides* spp., é endêmica na

América do Sul, sendo que mais de 80% dos casos ocorrem no Brasil. É considerada uma doença negligenciada, apesar de ser a principal causa de mortalidade entre as doenças fúngicas no país. A eosinofilia é um achado frequente na forma aguda da PCM, que se caracteriza por uma resposta celular imunodeprimida e produção de citocinas, principalmente IL-5 e GM-CSF. Acredita-se que os eosinófilos participem dos estágios iniciais da reação do hospedeiro aos fungos, promovendo uma resposta inflamatória intensa e sistêmica na fase inicial da infecção. **Conclusão:** A PCM deve ser incluída no diagnóstico diferencial de eosinofilia também em crianças e adultos jovens provenientes de regiões endêmicas.

150. EFEITO DO CONSUMO AGUDO DE ETANOL NO RECRUTAMENTO DE NEUTRÓFILOS PARA O FOCO INFLAMATÓRIO: PAPEL DA VIA HEME-OXIGENASE

Oliveira CHB, Fioravante A, Machado LP, Piedade B, Freitas A

Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

Introdução: Beber em *binge* pode ser definido como quatro ou mais doses de álcool para mulheres ou cinco ou mais doses para homens em um período curto de tempo. Este consumo agudo de etanol está se tornando cada vez mais habitual e prevalente entre os jovens brasileiros. Além disso, está relacionado com redução na resposta imune inata, tornando os indivíduos mais suscetíveis às infecções. A heme-oxigenase (HO) é uma enzima microssomal responsável pela degradação do grupo heme em monóxido de carbono, biliverdina e ferro livre. Dados da literatura apontam que os produtos da HO-1 são capazes de diminuir a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais na vigência do processo inflamatório. Porém, não há dados na literatura sobre a possível relação entre a via HO-1, o consumo agudo de álcool e o recrutamento de neutrófilos durante a inflamação. **Objetivo:** Este trabalho tem como objetivo avaliar a relação do uso agudo de etanol no recrutamento de neutrófilos durante o processo inflamatório agudo e a participação da HO-1 nesse processo. **Materiais e métodos:** Foram utilizados camundongos Swiss adultos, fêmeas, divididos em seis grupos: grupo controle (os animais foram pré-tratados com água via gavagem e receberam salina via intraperitoneal), grupo etanol [os camundongos foram pré-tratados com etanol (4 g/kg) via gavagem e receberam salina via intraperitoneal], grupo caragenina (Cg) 500 µg/animal (os camundongos foram pré-tratados com água via gavagem e receberam Cg via intraperitoneal), grupo etanol + Cg 500 µg/animal (os camundongos foram pré-tratados com etanol via gavagem e receberam Cg via intraperitoneal), grupo ZnPPIX (inibidor específico da HO) + Cg 500 µg/animal (os animais receberam a dose de 30 mg/kg de ZnPPIX via subcutânea e após 30 minutos houve a administração de água via gavagem. Após 30 minutos, a Cg foi injetada via intraperitoneal), grupo etanol + ZnPPIX + Cg 500 µg/animal (os animais receberam a dose de 30 mg/kg de ZnPPIX via subcutânea e após 30 minutos houve a administração de etanol via gavagem. Após 30 minutos, a Cg foi administrada via intraperitoneal). Foi coletado o lavado peritoneal e sangue total de cada animal, sendo realizada a contagem total de leucócitos pela câmara de Neubauer e posteriormente realizada a contagem diferencial de células, diferenciando neutrófilos e células mononucleares. As variáveis foram analisadas pelo One-way ANOVA, seguido pelo teste de Tukey, sendo considerado valor significativo quando $p < 0,05$. **Resultados:** Os nossos resultados demonstram que o etanol utilizado agudamente reduz a migração de neutrófilos para o foco da inflamação ($p < 0,0001$) e que este efeito é dependente da via HO-1, uma vez que o pré-tratamento com inibidor da HO-1 (ZnPPIX) aboliu o efeito do etanol no recrutamento de neutrófilos ($p < 0,001$). **Discussão:** Assim como encontrado na literatura, o uso agudo de etanol, hábito cada vez mais crescente na sociedade, provoca alterações no sistema imune inato do indivíduo. Este trabalho demonstrou que o beber em *binge* provoca uma menor migração de neutrófilos para o foco inflamatório e, pela primeira vez, demonstrou a participação da HO-1 neste processo. **Conclusão:** Portanto, com este trabalho, conclui-se que o beber em *binge* é capaz de diminuir o recrutamento de neutrófilos durante a inflamação via indução da enzima HO-1.

151. HEME INDUCES NEUTROPHIL ADHESION VIA AN NFB-DEPENDENT PATHWAY AND ACTIVATION OF THE MAC-1 BETA-2 INTEGRIN

Teles LIM, Junior WAF, Chweih H, Leonardo FC, Costa FF, Zorzetto NAC

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Background: Intravascular hemolysis, which is a major complication of sickle cell disease and malaria, amongst other diseases, results in the liberation of hemoglobin and heme in the circulation. Heme, when not scavenged sufficiently, exerts multiple harmful effects, including endothelial cell and leukocyte activation. **Aims:** This study evaluated the effect of heme on the adhesive properties of human neutrophils (neu). **Methods:** Neu were separated from the peripheral blood of healthy individuals over a Ficoll-Paque gradient. Following lysis of red cells and washing, neu were resuspended in RPMI medium and allowed to adhere to recombinant fibronectin (FN)-coated 96-well plates (2×10^6 cells/mL; 30 min, 37°C, 5% CO₂) in the presence/absence of heme. Adhesion to FN was calculated as the percentage of the original cell suspension adhered using a myeloperoxidase assay. **Results:** Heme (50 µM) significantly increased the adhesion of neu to FN, when compared to non-treated neu ($43.7 \pm 4.6\%$; $10.9 \pm 21.4\%$, respectively $n = 5$, $p < 0.001$); notably heme-induced neu adhesion was even higher than that of neu stimulated with TNF- α (TNF; 200 ng/mL), a classical neu activator ($35.5 \pm 5.2\%$; $p > 0.05$). A similar effect of heme on neu adhesion to the endothelial ligand, ICAM-1 (10µg/mL) was also observed ($38.1 \pm 3.6\%$; $6.9 \pm 0.8\%$, respectively $n = 6$, $p < 0.001$) when compared to non-stimulated neu. Flow cytometry demonstrated that while 200 ng/mL TNF increased the expression of the Mac-1 integrin subunit, CD11b (but not the LFA-1 integrin subunit, CD11a), on the surface of neu (CD11a: 57.1 ± 2.6 ; 56.4 ± 2.0 MIF, respectively; $n = 6$; CD11b: 239 ± 41.4 ; 170 ± 18.6 MIF, respectively; $n = 6$, $p < 0.05$), heme did not significantly augment CD11a or CD11b expression (data not shown). In contrast, both heme and TNF significantly augmented the activity of CD11b compared to unstimulated neu (353.5 ± 29.7 ; 231 ± 38.4 ; 117.1 ± 21.3 MIF, respectively; $n = 6$, $p < 0.05$, heme/TNF compared to basal), but did not modulate the activity of CD11a compared to unstimulated neu (42.2 ± 2.3 ; 48.1 ± 3.7 ; 41.2 ± 2.2 MFI, respectively; $n = 6$, $p > 0.05$, heme/TNF compared to basal). Interestingly, inhibition of the transcription factor inhibitor, NF- κ B, with BAY 11-7082 (20 µM) significantly decreased heme-stimulated neu adhesion to FN (reduced from $9.3 \pm 1.7\%$ to $4.0 \pm 0.7\%$ $n = 6$; $p < 0.05$). In contrast, TAK 242 (1-10 nM), a toll-like receptor 4 inhibitor (TLR-4), did not significantly decrease the adhesive properties of neu when stimulated by heme (data not shown, $n = 6$). Co-incubation of heme-stimulated neu with the antioxidant, ascorbic acid (120 µM; 3.5 hours) slightly but significantly reduced the adhesive properties of neu ($33.69 \pm 4.18\%$, reduced to $28.83 \pm 3.09\%$, respectively; $n = 6$, $p < 0.05$). **Conclusion:** We demonstrate, herein, that heme is a potent activator of neu adhesion. This adhesion is mediated by an increase in the ligand affinity and activation, but not expression, of the Mac-1 integrin. Interestingly, TLR-4 (a receptor that mediates some of the effects of heme) does not appear to participate in this mechanism. In contrast, activation of NF- κ B translocation plays a significant role in heme-mediated neu adhesion, while reactive oxygen species generation may also contribute to this mechanism. As such, data suggest that heme may participate in hemolytic inflammation by stimulating leukocyte adhesion to the vascular wall, providing further evidence that this molecule represents an important therapeutic target in hemolytic diseases.

152. ESTUDO DO COMPORTAMENTO DAS RAZÕES NEUTRÓFILOS-LINFÓCITOS E PLAQUETAS-LINFÓCITOS EM PACIENTES DIABÉTICOS APRESENTANDO OU NÃO ALTERAÇÕES NA FUNÇÃO RENAL

Oliveira ACR, Mendes BB, Alcantara KC

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: A utilização de parâmetros que avaliem a inflamação pode representar marcadores úteis para avaliar ou prever a progressão da doença, como tem sido demonstrado para as razões neutrófilos-linfócitos (RNL) e plaquetas-linfócitos (RPL) tanto no diabetes quanto em diversas doenças. **Objetivo:** Avaliar o comportamento das razões RNL e RPL em pacientes com DM2 apresentando ou não alterações de função renal. **Material e métodos:** Análise de dados secundários de pacientes com idade maior ou igual a 40 anos de idade atendidos no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás entre janeiro a dezembro/2016. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: diabéticos (GD) (glicemia de jejum ≥ 200 mg/dL e/ou hemoglobina glicada $> 6,5\%$) e não diabéticos (GC) (glicemia de jejum < 200 mg/dL e/ou hemoglobina glicada $\leq 6,5\%$). O grupo GD foi classificado em um grupo com alterações nos testes de função renal (GDR) (microalbuminúria de 24 horas $\geq 0,3$ g/24h) e outro sem alterações (GDC). Os cálculos das razões

RNL e RPL foram realizados a partir do número absoluto de neutrófilos, linfócitos e plaquetas. Estudo aprovado pelo CEP do HC/UFG – nº 855.670. **Resultados:** De um total de 192 participantes, 69,3% ($n = 133$) eram diabéticos, 69,8% ($n = 134$) eram do sexo feminino, 57,3% ($n = 110$) tinham entre 40 e 65 anos de idade e 71,9% ($n = 138$) não apresentavam qualquer alteração na função renal. As medianas da RNL e da RPL entre o grupo GD e o grupo GC foram $2,5 \pm 1,6$ e $124 \pm 46,5$ e $2,3 \pm 1,1$ e $123 \pm 50,6$ ($p > 0,05$), respectivamente. O grupo GDR ($n = 43$) apresentou a mediana de RNL de $2,6 \pm 1,4$ e de RPL de $125,0 \pm 40,1$. Para o grupo GDC, a mediana da RNL foi de $2,2 \pm 0,9$, da RPL = $122,3 \pm 55,1$ e para o GC com problema renal, a mediana da RNL foi $2,5 \pm 1,8$ e da RPL foi de $125,3 \pm 48,9$ ($p > 0,05$), enquanto para o GC sem problema renal a mediana da RNL foi $2,2 \pm 1,1$ e RPL $118,7 \pm 35,7$. Considerando a faixa etária dentro do grupo GD, adultos (< 65 anos) apresentaram menor NLR ($2,18 \pm 1,2$) e PLR ($118,3 \pm 57,7$), enquanto para idosos a mediana foi $2,4 \pm 0,74$ e $130,2 \pm 37,3$, respectivamente ($p < 0,05$). **Discussão:** O estudo observou maior RNL e RPL em pacientes com alterações na função renal, sendo diabéticos ou não, e embora sem significância estatística, isso pode estar relacionado com maior atividade inflamatória nesses indivíduos, como já descrito na literatura. Por outro lado, embora não se tenha observado maiores valores das razões em pacientes diabéticos, quando comparados a pacientes não diabéticos, deve-se levar em consideração características próprias da população, como o tamanho amostral, entre outros fatores. Ainda, idosos (≥ 65 anos) do grupo GD apresentaram maior RNL e RPL quando comparados a adultos diabéticos, fator provavelmente associado a um maior estado inflamatório de indivíduos idosos. De forma geral, a utilização das razões RNL e RPL como possíveis parâmetros prognósticos para DM2, bem como no cenário da alteração renal, são alternativas simples, de baixo custo e que podem ser úteis na atenção ao paciente, auxiliando não somente na avaliação prognóstica, mas também no estado clínico em qualquer estágio de progressão e na tomada de decisões em relação à terapêutica escolhida naquele momento.

153. RELATO DE CASO: DOENÇA RELACIONADA À IGG4

Cesquim Y, Argani IL, Ramunno C, Suplicy P, Aquino G, Mauad V, Sandoval FA, Borducchi D

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

As doenças relacionadas à IgG4 (IgG4-DR) representam uma condição imunomediada com amplo espectro de entidades com características sorológicas, clínicas e patológicas comuns. As manifestações mais frequentes incluem pancreatite autoimune; doenças das glândulas salivares, doença ocular, podendo apresentar proptose; fibrose retroperitoneal, frequentemente relacionada à periaortite crônica, podendo comprometer ureteres, levando à hidronefrose e disfunção renal aguda. Acometimentos tireoidianos e hipofisários já foram relatados. O conhecimento a respeito dessa condição é fundamental para seu reconhecimento e tratamento e ajuda a elucidar muito a respeito do sistema imune humano. **Relato:** Paciente RLGR, sexo feminino, 37 anos. Deu entrada em serviço de emergência com quadro dor abdominal difusa de forte intensidade. Frente aos dados laboratoriais e de imagem foi levantada a hipótese de pancreatite autoimune. Evoluiu com proptose aguda de órbita direita. Apresentava ainda galactorreia, mastite inflamatória com formação de pseudotumor, além de bócio nodular. Ressonância de sela turca demonstrava hipofisite. USG de tireoide revelou bócio difuso com formações císticas. Biópsias gástricas por EDA sugestivas de infiltração linfomatosa. Levantou-se suspeita de IgG4-DR pela equipe de neurologia assistente, que inicia corticoterapia prednisona 40 cmg/dia, e encaminha a paciente aos cuidados da equipe de hematologia do Hospital Mário Covas. Já nesse serviço, é diminuída a dose de corticoterapia e repetidas biópsias gástricas, sugestivas de linfoma MALT. Após biópsias, é restabelecida a corticoterapia com prednisona 40 mg/dia, com resposta parcial, e segue para acompanhamento ambulatorial. Abandona segmento e medicações recomendadas, evoluindo a óbito pouco tempo depois, em decorrência de quadro séptico grave. **Discussão:** A IgG4-RD é uma doença de reconhecimento recente, amplamente subdiagnosticada por desconhecimento. O relato de casos como esse é de grande importância para conscientizar médicos da existência dessa patologia e permitir aprimoramento em seu diagnóstico. Os principais pacientes em risco são aqueles que se apresentam com pancreatite de etiologia desconhecida; colangite esclerosante; aumento de glândulas salivares uni ou bilateralmente e pseudotumor retro-orbitário ou proptose. A confirmação de altos níveis de IgG4 > 135 mg/dL dá bastante peso à hipótese diagnóstica, mas não é fundamental.

154. O TRATAMENTO CONJUNTO DE HIDROXIUREIA (HU) COM O INIBIDOR DE PHOSPHODIESTERASE 9 (PDE9I) DIMINUI OS DANOS HEPÁTICOS CAUSADOS PELA ANEMIA FALCIFORME EM ANIMAIS

Silva JAF, Chweih H, Gotardo EMF, Ferreira-Jr WA, Franco-Penteado CF, Almeida CB, Costa FF, Conran N

Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A anemia falciforme (AF) está associada a processos vaso-oclusivos recorrentes e inflamação crônica que pode resultar em dano hepático grave. A enzima PDE9 degrada o monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) intracelular, é altamente expressa nas células hematopoiéticas de pacientes com AF, sua inibição induz a benéfica produção de hemoglobina fetal e sua inibição associada à administração de HU diminui o recrutamento de leucócitos e evita processos vaso-oclusivos agudos em animais AF. **Objetivo:** Determinar se a administração de PDE9i (BAY73-6691) e/ou HU por 4 semanas pode melhorar os danos hepáticos causados pela inflamação crônica e fibrose em animais AF. **Métodos:** Camundongos quiméricos AF e controles (CON) foram gerados por transplante de medula óssea de camundongos transgênicos Berkeley e C57BL/6, respectivamente, para camundongos C57BL/6 irradiados. Três meses pós-transplante, animais fenotipados AF receberam 5 doses consecutivas/semana, durante 4 semanas, de veículo (salina, n = 5), PDE9i (1 mg/kg, n = 3), HU (50 mg/kg, n = 3) ou PDE9i + HU (n = 3) e CON receberam veículo. A fibrose foi avaliada pela geração de segundo harmônico (SHG) em microscópio confocal. Após a exposição cirúrgica do fígado, os processos vaso-oclusivos foram analisados por microscopia confocal intravital. A quantificação de células NKT (CD16/32⁺CD3e⁺) e porcentagem de granulócitos hepáticos foi determinada por citometria de fluxo. **Resultados:** Em contraste com os CON, animais AF-veículo apresentaram extenso acúmulo de fibras grossas de colágeno, característico de fibrose, que foram geralmente localizadas perto dos vasos sanguíneos e associadas a um marcante infiltrado inflamatório. Animais AF-veículo também mostraram aumento de células NKT no fígado, em comparação com CON (0,39% ± 0,10%, 0,17% ± 0,04%, respectivamente, p < 0,05). Em associação a esses resultados, a microscopia intravital mostrou aumento do recrutamento de neutrófilos (neu) em sinusoides hepáticos AF-salina, em comparação com animais CON (12,7 ± 2,0 e 5,2 ± 1,5 neu/0,262 mm², respectivamente, p < 0,001), geralmente associados com agregados de plaquetas, característica de processos vaso-oclusivos. Os tratamentos isolados de animais AF tanto com PDE9i quanto com HU não se mostraram preventivos da fibrose hepática, sendo esta bastante pronunciada nos infiltrados inflamatórios. Em contraste, o tratamento de animais AF com PDE9i+HU reduziu visivelmente a fibrose, bem como o infiltrado inflamatório comparado aos animais AF-veículo. Os três tratamentos diminuíram os números de células NKT em fígados AF (PDE9i - 0,13% ± 0,02, HU-0,14% ± 0,01, PDE9i + HU - 0,14% ± 0,07, p < 0,05, comparado a AF-veículo). Em contraste, nenhum dos tratamentos foi capaz de inibir o recrutamento de neutrófilos aos sinusoides (PDE9i - 20,1 ± 3, HU - 15 ± 2,7, PDE9i + HU - 12,5 ± 3,6 neu/0,262 mm², p > 0,05, comparado a AF-veículo). **Conclusão:** Embora o tratamento oral de camundongos AF com PDE9i e/ou HU durante 4 semanas nas concentrações empregadas não tenha reduzido significativamente o recrutamento de neutrófilos aos sinusoides hepáticos, o uso de PDE9i + HU em camundongos AF efetivamente diminuiu o extenso dano hepático, incluindo fibrose, resultado da inflamação crônica do fígado, representando uma abordagem farmacológica potencial para o tratamento do dano hepático na AF.

155. AVALIAÇÃO DA RAZÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO E PLAQUETA/LINFÓCITO EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2

Mendes BB, Oliveira ACR, Alcantara KC

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: A hiperglicemia prolongada no diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) promove o desenvolvimento de lesões orgânicas extensas e irreversíveis na qual a inflamação desempenha um papel fundamental. Portanto, há um grande interesse em parâmetros hematológicos que possam ser preditores de disfunção endotelial e inflamação sistêmica, como a razão neutrófilo/linfócito (RNL) e plaqueta/linfócito (RPL), com o intuito de ampliar as informações fornecidas pelo hemograma e auxiliar no prognósti-

co de várias doenças crônicas, como no DM2. **Objetivo:** Avaliar a RNL e RPL como possíveis parâmetros de prognóstico em pacientes com DM2 compensado e com DM2 descompensado, atendidos no Laboratório Clínico do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo em que foram coletados dados dos pacientes através do software Laudos® do Laboratório Clínico (HC-UFG). Para a coleta de dados foram selecionados os pacientes com mais de 40 anos que realizaram glicemia em jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e hemograma na mesma data, no período de julho a dezembro de 2016. A partir disso, os pacientes foram divididos em um grupo portador de DM2 (glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL e/ou HbA1c ≥ 6,5%) e um grupo controle (glicemia de jejum < 100 mg/dL e HbA1c ≤ 5,6%), pareados por idade e sexo. Para a avaliação do controle glicêmico, o grupo diabético foi dividido em dois subgrupos de acordo com seus níveis de HbA1c como grupo compensado (HbA1c ≤ 7%) e grupo descompensado (HbA1c > 7%). Para todos os grupos foram calculados média e desvio padrão das variáveis: RNL, RPL, idade, sexo, contagem de leucócitos, neutrófilos totais, linfócitos e plaquetas, e comparados pelo teste de Kruskal-Wallis (p < 0,05). **Resultados:** Foram incluídos no estudo 234 pacientes diabéticos (70 homens e 164 mulheres) com idade média 62,4 ± 10,6 anos e um grupo controle com 128 indivíduos não diabéticos (40 homens e 88 mulheres) com idade média 60,7 ± 11,9 anos. RNL e RPL foram ligeiramente maiores para pacientes diabéticos (RNL 2,6 ± 1,7 vs 2,3 ± 1,4; RPL 133,4 ± 57,3 vs 129,5 ± 46,4). Quanto aos níveis de HbA1c, pacientes do grupo descompensado (n = 179/234) apresentaram menor RNL (2,5 ± 1,5) e RPL (128,7 ± 47,6) quando comparados ao grupo compensado (n = 55/234) (RNL 2,9 ± 2,2; RPL 148,6 ± 79,8). Porém, esses achados não diferiram estatisticamente (p > 0,05). Pacientes do sexo masculino apresentaram RNL significativamente maiores (2,9 ± 2,2) quando comparados às mulheres (2,2 ± 1,2) (p = 0,01), como também apresentaram maior RNL (4,3 ± 2,9 vs 2,1 ± 1,2) dentro do grupo com DM2 compensado (p = 0,001). **Discussão e conclusão:** Neste estudo não foi encontrada diferença das RNL e RPL entre indivíduos sem DM2 e com DM2 compensado ou descompensado. Deve-se levar em consideração fatores como a heterogeneidade da população, tamanho amostral, condições clínicas que interfiram na interpretação dos exames, entre outros. A utilização de RNL e RPL como possíveis parâmetros de evolução da inflamação sistêmica em pacientes com DM2 é uma medida simples e de baixo custo para avaliar o risco de desenvolvimento de complicações da doença. Mais estudos deverão elucidar o potencial papel da RNL e RPL como possíveis marcadores prognósticos para que possa oferecer um valor prognóstico adicional nos fluxogramas atualmente empregados.

156. SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA SECUNDÁRIA À LEISHMANIOSE VISCERAL, REPORTE DE CASO

Freja AFG, Catelli DH, Durigon G, Vargas A, Molin CF, Ludwig MV, Torres HI, Weber CS, Silla L, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um paciente acometido por leishmaniose visceral autóctone, diagnosticada no estado do Rio Grande do Sul. **Relato:** Paciente de 43 anos, masculino, previamente hígido, internado com história de quadro febril com 3 semanas de evolução, associado a diarreia e a dor abdominal, para o qual foi atendido e recebeu prescrição de sintomáticos. Evoluiu com hemoptise, dispneia, piora da febre e oligúria com progressão para hemorragia digestiva baixa e rebaixamento do sensorio. Internado na Unidade de Terapia Intensiva com diagnóstico inicial de choque séptico de foco pulmonar e hipovolêmico. Exames da chegada com hemoglobina 3,5 g/dL, leucócitos 1.600/mm³ e 63% de linfócitos e plaquetas 17.000/mm³. Biópsia de medula óssea realizada através de consultoria para Hematologia demonstrou medula óssea hiperplásica e inúmeros macrófagos com numerosos parasitas intracelulares, com as hipóteses de malária, toxoplasmose e leishmaniose visceral. O medulograma reproduziu tais achados, com hiperplasia e histiocitose ativa com presença de parasitas intracelulares com aspecto compatível com leishmaniose. As pesquisas e culturas para fungos, BAAR e bactérias na medula óssea foram negativas. O paciente evoluiu com piora do estado geral e critérios para síndrome hemofagocítica secundária a leishmaniose visceral provável, indo a óbito poucas horas após o início do tratamento com anfotericina B e 4 semanas após o início das primeiras manifestações clínicas. O diagnóstico foi posteriormente confirmado pelo CEVS – Centro Estadual de Vigilância Sanitária do estado do Rio Grande do Sul,

que disponibiliza o medicamento de escolha, anfotericina lipossomal, mediante a confirmação diagnóstica. **Discussão:** A leishmaniose visceral humana (LVH) é um grave problema de saúde pública, dada sua alta letalidade humana e elevada prevalência canina, causada pelo parasita *Leishmania chagasi*. Transmitida através da picada do inseto flebotômico, popularmente conhecido por mosquito-palha, pode atingir humanos e animais, principalmente o cão. Em janeiro de 2009, foi notificado o primeiro caso autóctone confirmado de LVH no estado do Rio Grande do Sul, no município de São Borja. O caso acima relatado foi o segundo caso desta doença descrito na capital gaúcha, ambos com desfecho de óbito. Estados do Nordeste brasileiro apresentam focos de elevada endemicidade, o que não ocorre no Rio Grande do Sul. Nas Américas foram descritos poucos mais de 3.500 casos, com uma incidência de 2,42 por 100 mil habitantes e 6,7% de coinfeção com o vírus HIV. A condição apresenta uma letalidade de cerca de 90% se não tratada. A baixa suspeição para esta enfermidade, uma vez que ainda não haviam sido descritos casos autóctones no município de Porto Alegre, pode ter contribuído para o desfecho desfavorável.

157. ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DE UM HEPARINOIDE EXTRAÍDO DO CEFALOTÓRAX DO LITOPENAEUS VANNAMEI

Vasconcelos BMF^a, Coelho LF^a, Palhares LCGF^a, Brito AS^b, Chavante SF^a

^a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Faculdade de Ciências da Saúde do Trairí (FACISA), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Santa Cruz, RN, Brasil

A heparina é um glicosaminoglicano (GAGs) cuja presença já foi identificada em vários invertebrados marinhos e destaca-se por sua extraordinária versatilidade funcional. Além de ser amplamente usada no tratamento e prevenção de eventos trombóticos, alguns aspectos estruturais dessa molécula contribuem para sua interação com diversas proteínas, permitindo a interferência em vários processos biológicos importantes, como na inflamação. Contudo, sua forte atividade anticoagulante dificulta o aproveitamento clínico de sua propriedade anti-inflamatória, o que leva à busca de moléculas análogas que apresentem potencial hemorrágico reduzido. Assim, este trabalho objetiva avaliar o potencial anti-inflamatório, bem como anticoagulante, de um composto tipo heparina extraído do camarão *Litopenaeus vannamei*. Para tanto, o composto foi obtido após proteólise e purificação por cromatografia de troca iônica e, então, submetido à degradação enzimática por liases (heparitinases I e II) que digerem compostos tipo heparina. A atividade anticoagulante do composto foi mensurada pelo teste de TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada). A atividade anti-inflamatória foi avaliada através da dosagem de citocinas (IL-1 β e TNF- α) por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e quantificação de óxido nítrico pelo método de Griess do sobre-nadante de macrófagos murino (RAW 264.7), além da avaliação da atividade de metaloproteinase (MMPs) por zimografia em cultura de leucócitos humanos. A propriedade anti-inflamatória *in vivo* foi determinada pelo modelo de peritonite aguda induzida por tioglicolato de sódio em ratos Wistar. A atividade anti-hemostática foi verificada através do modelo de cauda escarificada. A degradação enzimática do polissacarídeo produziu tetrasacarídeos (Δ U,2S-GlcNS,6S-U-GlcNS,6S), dissacarídeos trissulfatados (Δ U,2S-GlcNS,6S) e dissacarídeos dissulfatados (Δ U,2S-GlcNS), produtos estes presentes também na composição da heparina, caracterizando assim o composto como um heparinoide (HL). O HL apresentou reduzida atividade anticoagulante (40 UI/mg) quando comparada à heparina (190 UI/mg). Com relação às propriedades anti-inflamatórias, o HL foi capaz de inibir em 75% e 40% a produção das citocinas pró-inflamatórias IL-1 β e TNF- α , respectivamente, em uma concentração de 100 μ g/mL, sendo o efeito sobre IL-1 β dose-dependente. Quanto à dosagem de óxido nítrico, o HL exibiu um efeito dose-dependente, chegando à 45% de redução do conteúdo no sobrenadante, à 100 μ g/mL. As MMPs tiveram sua atividade reduzida em até 90% pelo HL na sua maior concentração (100 μ g/mL). Os ensaios *in vivo* corroboram o potencial anti-inflamatório do HL, no qual observou-se uma redução do influxo de leucócitos totais em 60% na sua maior concentração (15 μ g/kg/animal). Além disso, o HL demonstrou potencial hemorrágico negligenciável quando comparado com a heparina na mesma dose. Apesar dos reduzidos efeitos anticoagulante e anti-hemostático exibidos pelo composto, comparado à heparina, o mesmo é capaz de exibir significativa propriedades anti-inflamatórias, o que parece estar associado a diferenças estruturais como o perfil de sul-

fatação do HL em relação à heparina. Desta forma, os resultados aqui apresentados sugerem o heparinoide isolado do camarão como uma molécula promissora de estudos futuros no desenvolvimento de novas drogas anti-inflamatórias, sem efeitos adversos hemostáticos.

158. PLASMOCITOSE PERIFÉRICA TRANSITÓRIA EM PACIENTE PORTADORA DE NEOPLASIA DE MAMA COMPLICADA COM PANCITOPENIA FEBRIL PÓS-QUIMIOTERAPIA

Barbosa ACN, Albino CD, Oliveira GB, Paula EV, Pericole FV

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivo: Relato de caso de paciente com plasmocitose acentuada em sangue periférico de caráter reacional. **Material e métodos:** Estudo clínico-laboratorial retrospectivo do caso. **Relato de caso:** M.S.F, 64 anos, sexo feminino, portadora de carcinoma ductal invasivo de mama esquerda em tratamento quimioterápico adjuvante com ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracila, iniciou quadro de febre e dispneia 10 dias após último ciclo de quimioterapia. Admitida em Unidade de Terapia Intensiva por choque séptico secundário à pancitopenia febril. Após 3 dias de internação em uso de antibióticos e fator estimulador de colônia de granulócitos, notou-se no esfregaço de sangue periférico plasmocitose de 30% (369) em 1230 leucócitos/mm³, desvio à esquerda escalonado até blastos (1%), hemoglobina 9,3 g/dL e plaquetas 45.000/mm³. Eletroforese de proteínas séricas demonstrava hipoalbuminemia e hipogamaglobulinemia. Evoluiu com melhora clínica e das citopenias, sendo encaminhada na alta para investigação ambulatorial. Novos exames demonstravam recuperação hematológica uma semana após o quadro inicial, mas ainda com permanência de 1% de plasmócitos no sangue periférico. Citometria de fluxo realizada nesta data mostrou aproximadamente 1% dos glóbulos brancos com expressão de CD19, CD38, CD138 e CD45, com expressão policlonal de kappa e lambda. Outro marcador de célula B como CD20 foi negativo, bem como o marcador CD56 para células NK. **Discussão:** Plasmocitose em sangue periférico constitui um estado laboratorial incomum que, quando presente em situações clínicas de pacientes agudamente enfermos, requer um diagnóstico etiológico rápido no intuito de se discriminar entre causa neoplásica de uma etiologia reacional. Em se tratando desta última, são conhecidas algumas condições patológicas que podem justificar a presença de plasmócitos policlonais, a saber, infecções bacterianas e virais (p. ex., infecção pelo HIV, pelo vírus da dengue e pelo parvovírus B19) e doenças reumatológicas autoimunes. Nessa perspectiva de se investigar a clonalidade plasmocitária, a imunofenotipagem por citometria de fluxo é uma ferramenta investigativa que nos permite afastar com boa margem de segurança um estado reacional de um neoplásico. Nos estudos da expressão de antígenos em plasmócitos normais e malignos, encontramos marcação para CD38 e CD138. Contudo, nas neoplasias malignas, a intensidade da expressão de CD38 é reduzida, enquanto a CD138 é aumentada. Plasmócitos normais também apresentam a expressão do marcador CD19, ao passo que este geralmente é negativo nas células malignas. A expressão do antígeno pan-leucocitário CD45 é observada em toda a maturação plasmocitária normal, diferente do que se evidencia na plasmocitose monoclonal. Já o antígeno CD56 de células NK não é expresso nos plasmócitos reacionais. **Conclusão:** Discernir a etiologia da plasmocitose em sangue periférico em tempo hábil é fundamental para se instituir uma terapêutica adequada, sobretudo para pacientes criticamente enfermos. Para tanto, se faz mister ter à disposição um método de imunofenotipagem capaz de fornecer informações confiáveis e de modo rápido. No caso relatado, a imunofenotipagem por citometria de fluxo foi fundamental para a resolução do quadro.

159. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS NA MALÁRIA: RELATO DE CASO

Fontoura GP^a, Correa BS^a, Pezzini MF^b, Rodrigues AD^c, Poeta J^a, Molin CF^d, Vargas A^d

^a Centro Universitário Ritter dos Reis (UNIRITTER), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^c Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^d Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de malária no Rio Grande do Sul — região não endêmica —, no intuito de alertar às principais características hematoló-

gicas na presença do parasita, além de ressaltar recidiva relacionada. **Material e métodos:** V.C.B., masculino, 63 anos, relatou uso de anti-hipertensivos, medicamentos para hiperplasia prostática e hipolipemiantes. Já havia contraído Malária em uma viagem anterior para as zonas endêmicas, em 2015. A aparição dos sintomas deu-se 10 meses após o paciente ter contraído a doença e iniciou com febre, dores de cabeça e no corpo, tremores e sudorese, características marcantes na malária. Através da história clínica, foi solicitado hemograma, exames bioquímicos e pesquisa de *Plasmodium* por imunofluorescência. **Resultados:** Todos os parâmetros laboratoriais estavam dentro dos valores de referência, incluindo perfil lipídico (CT, HDL, LDL e triglicérides), enzimas hepáticas (ALT, AST, GGG), íons (sódio e potássio), hemograma, PSA, TSH e creatinina. No esfregaço sanguíneo observou-se a presença do *Plasmodium* e a confirmação deu-se com o teste de imunofluorescência indireta, no qual a pesquisa de *Plasmodium* teve como resultado *P. vivax*, com titulação positiva de IgG 1:320 e IgM negativo com título inferior a 1:20. **Discussão:** A alta suspeita clínica e o rápido diagnóstico foram decisivos para otimizar os resultados do tratamento para malária, já que, uma vez diagnosticada de forma correta, a patologia é de fácil tratamento. Neste caso, trata-se de uma recidiva, sendo importante a comparação de exames anteriores ao primeiro episódio. A recidiva ocorreu por recaída, havendo reaparecimento da parasitemia e de manifestações clínicas por reinvasão das hemácias pelos merozoítos provenientes de hipnozoítos dormentes no fígado. A recaída causada pelos hipnozoítos pode ser justificada tanto pela má conduta do paciente, por não ter ingerido corretamente a medicação ou na profilaxia, uma vez que no Brasil a administração de antimaláricos tem duração de apenas 7 dias, enquanto em países norte-americanos é de 14 dias, evitando, dessa maneira, possível resistência de hipnozoítos na corrente sanguínea. A partir desse fato, torna-se pertinente que profissionais de saúde tenham conhecimento sobre o ciclo do parasita, tornando-se mais fácil a percepção de possíveis recidivas. No teste de imunofluorescência indireta, detectou-se a presença de anticorpos IgG com alta titulação, indicando doença em estágio atual ou em fase progressiva. O fato dos anticorpos IgM estarem negativados deve-se à estrutura da imunoglobulina IgM, que é pentamérica, de alto peso molecular e apresenta tempo de meia vida curto, desaparecendo o suficiente até o despertar dos hipnozoítos e sucessivamente a recaída. Destaca-se que os primeiros sintomas foram relatados 10 meses após o retorno do paciente à zona endêmica. **Conclusão:** Sabendo-se que a chave para a redução da taxa de mortalidade da malária é o diagnóstico precoce e uma terapia eficaz, o presente relato buscou beneficiar profissionais da saúde no intuito de alertar sobre a ocorrência de recidiva do *Plasmodium vivax*. Destacou-se, também, características hematológicas e sorológicas do parasita, pois apesar do Rio Grande do Sul não se tratar de uma zona endêmica, é necessário a identificação em indivíduos que frequentaram zonas endêmicas cujo retorno tenha sido recente ou tardio.

160. ALTERAÇÕES LABORATORIAIS NA MALÁRIA: RELATO DE CASO

Corrêa BS^a, Fontoura GP^a, Pezzini MF^b, Poeta J^a, Molin CF^c, Vargas A^c

^a Centro Universitário Ritter dos Reis (UNIRITTER), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^c Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Demonstrar as principais alterações laboratoriais presentes nos exames de um pastor com suspeita de malária que esteve a passeio em zona endêmica. **Material e métodos:** R.R.M., 55 anos, natural de Porto Alegre, esteve em viagem para Moçambique. Passados 10 dias do seu retorno, procurou o hospital relatando mal-estar, dor abdominal, inapetência e prostração. Relatou ter realizado endoscopia e ultrassonografia, sem alterações. Paciente faz uso de anti-hipertensivo e hipolipemiante. No exame físico, detectou-se icterícia, hipotensão e febre, solicitando, então, exames laboratoriais e de imagem. **Resultados:** Foi identificada a presença do *Plasmodium falciparum* com 4 cruzes, ou seja, parasitemia alta no esfregaço da lâmina. Parâmetros bioquímicos (AST, ALT, PCR, BT, creatinina e ureia) e hematológicos (hemoglobina, eritrócitos, plaquetas) encontravam-se alterados. Após a confirmação do diagnóstico, iniciou-se o tratamento antimalárico. No dia seguinte, o paciente encontrava-se estável, com melhora da pressão arterial e sem febre, porém, com função renal comprometida, cefaleia, diarreia e urina escura. Um dia após, foi verificada melhora na evolução do paciente cuja parasitemia reduziu de ++++

para +. **Discussão:** A gravidade e as manifestações clínicas da malária dependem da espécie infectante, da magnitude da parasitemia, dos efeitos metabólicos do parasita e das citocinas liberadas. Neste caso, houve considerada elevação dos exames laboratoriais, pois o paciente sofreu contaminação com a forma mais grave. O envolvimento hepático na malária manifesta-se por icterícia à custa de bilirrubina, hepatomegalia e discreta a moderada elevação das aminotransaminases. Possui características histopatológicas distintas, podendo, em alguns casos, induzir a alterações na função do órgão-redução na síntese dos fatores de coagulação, dificuldade no metabolismo de alguns antimaláricos e alterações na gliconeogênese contribuindo para hipoglicemia e acidose láctica, levando à insuficiência hepática aguda. Neste relato, o paciente apresentou alterações nas enzimas hepáticas, uma vez que o *Plasmodium* infecta e rompe os hepatócitos, lesionando as células das vias biliares, causando hepatoesplenomegalia, explicada pelas dores abdominais. A proteína C reativa elevada é justificada devido ao processo inflamatório causado pela hemólise. O efeito das hemácias infectadas na microcirculação é o principal fator fisiopatológico da infecção renal aguda (IRA), além dos eventos hemodinâmicos, imunológicos e elevações da creatinina e da ureia. Devido ao rompimento das células, os níveis de creatinina e ureia sérica elevam-se, as hemácias parasitadas tendem a se aderir ao endotélio, resultando em microembolização capilar, distúrbio na microcirculação dos órgãos internos e aumento da viscosidade sanguínea, assim, contribui para isquemia renal e IRA, associado à hemólise e hiperbilirrubinemia. Nos exames hematológicos observa-se anemia, devido à destruição dos eritrócitos, que gera aumento da bilirrubina e consequentemente icterícia. A trombocitopenia está relacionada à destruição dos hepatócitos, sendo assim, o fígado deixa de produzir trombopoetina. **Conclusão:** A infecção por *Plasmodium f.* foi identificada através do exame da gota espessa do sangue periférico. Reiteramos a importância desse relato na dificuldade de identificar a malária quando não há suspeita clínica e não se tratar de uma área endêmica.

161. UM SULFATO DE DERMATAN ANTITROMBÓTICO DO CAMARÃO LITOPENAEUS VANNAMEI INIBE A INFLAMAÇÃO E ANGIOGÊNESE

Palhares LCGF^a, Brito AS^b, Lira MC^a, Silva DJA^a, Pavão MSG^c, Nader HB^d, Chavante SF^a

^a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Faculdade de Ciências da Saúde do Trairí (FACISA), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Santa Cruz, RN, Brasil

^c Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

A inflamação é composta de uma reação vascular e outra celular, conferindo diferentes reações de tecidos e células. À medida que o processo inflamatório ocorre, proteases da coagulação, em especial a trombina (FIIa), são capazes de desencadear diversas respostas celulares e, por isso, frequentemente é observada a ativação de outros sistemas biológicos, levando a complicações durante um evento inflamatório, como a trombose e a angiogênese. Neste contexto, destacam-se os glicosaminoglicanos (GAGs), os quais interagem com diversas proteínas envolvidas em processos fisiológicos importantes, incluindo inflamação e coagulação. Por essa razão, o presente trabalho teve por objetivo avaliar os potenciais anti-inflamatórios, antitrombóticos, antiangiogênicos, bem como anticoagulante de um sulfato de dermatan (DS) extraído do camarão *Litopenaeus vannamei*. O composto foi obtido após proteólise e purificação por cromatografia de troca iônica e, então, submetido à degradação enzimática por liases que digerem compostos tipo DS (condroitinase ABC). As atividades anticoagulantes foram avaliadas através do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e ensaios cromogênicos anti-IIa e anti-CHII (cofator II da heparina). O efeito anti-inflamatório foi descrito através do ensaio de peritonite aguda induzida com lipopolissacarídeo em camundongos C57BL/6, bem como pela dosagem de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , TNF- α e IL-6) através do método de imunoabsorção enzimática (ELISA) do lavado peritoneal dos animais. A atividade antitrombótica foi mensurada através da indução de trombose da artéria carótida por FeCl₃ em ratos Wistar e, por fim, a inibição da angiogênese foi descrita por ensaio de formação capilar em matriz gel com células endoteliais de aorta de coelho (RAEC). Os produtos dissacarídicos produzidos pela despolimerização das liases consistiram de 85% de IdoA-GalNAc-4/6S e 15% de IdoA-GalNAc-4,6S, revelando a natureza do tipo DS do composto do camarão (DSL). O DSL mostrou reduzido efeito anticoagulante no ensaio de TTPa,

quando comparado com a heparina, porém apresentou uma atividade anti-IIa significativa de cerca de 80% ainda na concentração de 1 µg/mL, além de uma inibição de 90% da trombina, via cofator II da heparina à 100 µg/mL. No estudo do efeito anti-inflamatório, os animais tratados com o DS do camarão, apresentaram uma redução em mais de 50% da migração de leucócitos totais quando comparado ao controle sem tratamento, além de uma redução de 60%, 74% e 40% na liberação das citocinas IL-1β, TNF-α e IL-6, respectivamente, na dose testada (3,3 mg/kg/animal). No ensaio antitrombótico, o composto foi capaz de prolongar em duas vezes o tempo de oclusão arterial quando comparado ao controle. A atividade antiangiogênica exibida pelo DSL foi dose-dependente, chegando à 100% de inibição da formação capilar à 100 µg/mL. Adicionalmente, o polissacarídeo não induziu nenhum efeito hemorrágico significativo. Os resultados exibidos pelo DS do camarão sugerem que seu potente efeito inibitório sobre a trombina esteja envolvido nas demais atividades descritas, uma vez que esta protease é capaz de ativar diversos processos biológicos. Desta forma, este peculiar GAG pode ser apontado como um interessante alvo biotecnológico com grandes perspectivas para o desenvolvimento de novas drogas multipotentes.

162. EFEITO SOBRE A HEMOSTASIA DE UM CONDROITIM ALTAMENTE SULFATADO OBTIDO DO CAMARÃO *LITOPENAEUS VANNAMEI*

Cavalcante RDS^a, Lira MC^a, Brito AS^b, Palhares LCGF^a, Lima MA^a, Sasaki GL^c, Chavante SF^a

^a Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^b Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi (FACISA), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Santa Cruz, RN, Brasil

^c Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

A quebra da hemostasia pode acarretar uma série de complicações tais como a formação de trombos. A expressividade das estatísticas, que apontam doenças cardiovasculares e distúrbios tromboembólicos como principais causas de morte por doença no mundo, evidencia a importância de estudos que proponham novas abordagens terapêuticas. Por isso, uma classe de polissacarídeos complexos, os glicosaminoglicanos, vem se destacando no campo biotecnológico em resposta à capacidade de interagir com sistemas biológicos interferindo não apenas na modulação de eventos diretamente relacionados à coagulação, mas também de eventos como inflamação, reparo tecidual e angiogênese. Dentre estes, o mais representativo é a heparina, a qual exibe potente efeito antitrombótico, porém, seu efeito adverso hemorrágico torna sua utilização clínica restrita. Assim, este trabalho visa caracterizar estruturalmente um condroitim sulfato (CS) extraído do camarão *Litopenaeus vannamei* além de analisar seu potencial antitrombótico, anticoagulante e hemorrágico. O composto foi isolado e purificado mediante cromatografias de troca iônica, submetido à digestão por liases que digerem compostos tipo CS e, por fim, caracterizado através de ressonância magnética nuclear (RMN). A atividade anticoagulante foi descrita através do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa), tempo de protrombina (TP) e ensaios cromogênicos anti-Xa e anti-IIa. A capacidade de estabilizar a antitrombina III (AT) foi avaliada a partir de fluorimetria de varrimento diferencial. A atividade antitrombótica foi descrita, *in vivo*, por indução de trombose venosa em ratos Wistar e, ainda, através da capacidade de estimular a síntese de sulfato de heparan (HS) endógeno em cultura de células endoteliais de aorta de coelho (RAEC). Finalmente, avaliou-se o potencial hemorrágico através de modelo de escarificação de cauda de ratos. O perfil de digestão enzimática do composto junto a achados da RMN indicaram a presença de GlcA 2-O-sulfatado, 3-O-sulfatado e não sulfatado ligados a resíduos de Gal NAc 4-O-sulfato e/ou 6-O-sulfato, confirmando a natureza tipo CS dos compostos. Comparado à heparina, o CS do camarão mostrou baixa atividade anticoagulante nos ensaios de TTPa e TP, bem como inibição do fator Xa reduzida (28% contra 98% da heparina). Em contrapartida, apresentou potente efeito anti-IIa ainda na concentração de 1 µg/mL. O composto não foi capaz de estabilizar termicamente a antitrombina III, corroborando sua baixa atividade anti-Xa. No modelo de trombose induzida, o CS, de forma similar a heparina, levou a uma redução de 70% na massa dos trombos na dose de 1,2 mg/kg/animal. Quando expostas ao CS do camarão, as células endoteliais foram capazes de sintetizar cadeias de HS antitrombótico encontradas tanto atracadas quanto liberadas no meio extracelular, enquanto que a heparina promoveu apenas a síntese e liberação destas cadeias no meio extracelular. Sobre a hemostasia, o CS exibiu apenas 1/3 do efeito hemorrágico da heparina. As propriedades

antitrombóticas bem como seu baixo risco hemorrágico apresentados pelo CS do camarão parecem estar relacionadas ao seu peculiar perfil estrutural. Nesse panorama, os resultados expostos conferem valor biotecnológico ao CS conforme apresenta atividades biológicas de interesse para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas para distúrbios da hemostasia.

163. VEMURAFENIBE COMO OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA A DOENÇA DE ERDHEIM-CHESTER COM ACOMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE CASO

Fiscina LS, Araújo NC, Pereira CCA, Almeida AM, Salvino MA, Dias MA, Cabral TCDS, Caldas LM, Arruda GB

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: A doença de Erdheim-Chester (DEC) é uma forma rara de histiocitose não Langerhans cujas manifestações mais comuns são lesões ósseas escleróticas, especialmente na diáfise de ossos longos. Outras manifestações incluem envolvimento cardiovascular, pulmonar, pele e sistema nervoso central, sendo este último preditor de pior prognóstico. Estudos têm demonstrado a presença de mutação do BRAF V600E em 40% a 70% dos pacientes com DEC e esta vem sendo um importante alvo terapêutico nestes pacientes. **Objetivo:** Descrever a resposta da inibição do BRAF V600E em um paciente com acometimento neurológico da DEC.

Relato de caso: Trata-se de paciente masculino, 55 anos, com cefaleia e tontura desde 2006. Realizou RNM cerebral, sendo evidenciada lesão descrita como meningioma, a qual foi ressecada em setembro/2006. Após 6 meses da cirurgia, evoluiu com dor óssea. Estudo radiológico de membros revelou patologia infiltrativa óssea difusa de acometimento metadiáfisário de ossos longos. Cintilografia óssea demonstrou hipercaptação difusa, acentuada e heterogênea do radiofármaco, sugestiva de DEC. Estudo anatomopatológico de fragmento da tibia evidenciou fibrose hialina medular e infiltrado xantomatoso focal, com imuno-histoquímica com positividade para CD68 e negatividade para CD1a e S-100. Optado por conduta expectante, com controle semestral de RNM, porém paciente cursou com progressão da lesão. Foi realizada revisão da biópsia cerebral inicial e os aspectos morfológicos e histoquímicos foram de infiltração histiocitária, descartando o diagnóstico de meningioma. Paciente foi submetido à radioterapia em maio/2011, seguido de tratamento com interferon alfa iniciado em junho/2011. Em julho/2012, após progressão de lesão em SNC, foi realizado ajuste de dose de interferon alfa. Houve estabilização das lesões até 2014, quando cursou com progressão sintomática (alterações visuais e cefaleia intensa). Diante disto, iniciou tratamento com metotrexato em altas doses em 25/8/2014. Após 10 ciclos, evoluiu com perda importante de acuidade visual e auditiva, bem como alterações cognitivas e de memória, cefaleia intensa (em uso de opioides de alta potência), limitação das atividades cotidianas e perda da autonomia. Realizado ainda um ciclo de cladribina sem sucesso. Devido à ausência de resposta com esquema anteriores, foi realizada pesquisa de mutação do BRAF V600E em peça de biópsia neurológica, a qual foi positiva. Optado por início vemurafenibe (inibidor de BRAF) na dose de 960 mg/dia. Após 6 meses de uso, houve melhora da sintomatologia clínica e RNM revelou regressão de mais de 50% das lesões em SNC. O paciente vem assintomático e com lesões estáveis até a última avaliação por ressonância (1 ano e 3 meses após início da medicação). Como efeito adverso, queixava-se de artralgia, manejado com analgesia simples. **Conclusão:** A doença de Erdheim-Chester possui diagnóstico e manejo bastante desafiadores. A inibição do BRAF V600E no tratamento de acometimento cerebral da DEC foi eficaz e bem tolerada neste paciente. Deve ser considerada sobretudo nos casos de doença de comportamento agressivo, dado à boa resposta alcançada.

164. APRESENTAÇÃO CLÍNICA DE TRÊS CASOS DE DOENÇA DE ERDHEIM-CHESTER

Barbosa ACN, Albino CD, Santos BC, Delamain MT, Oliveira GB, Pericole FV, Freitas LLL, Lorand-Metze I, Pagnano KBB

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: As histiocitoses são doenças raras caracterizadas pelo acúmulo de macrófagos, células dendríticas ou derivadas de monócitos em vários tecidos e órgãos de crianças e adultos. Mais de 100 subtipos são descritos, com uma grande variedade na apresentação clínica e histológica. É classificada atualmente no grupo L (Langerhans). **Objetivo:**

Relatar três casos de doença de Erdheim-Chester. **Relato de caso:** Caso 1: S.F, 60 anos, sexo masculino, com história de perda ponderal de 20 kg, febre vespertina, lombalgia, astenia e ataxia desde janeiro de 2016. Realizou tomografia que evidenciou massa retroperitoneal. O PET-CT mostrou alterações ósseas com aumento do metabolismo focal nos ossos longos e a RM mostrou alteração de sinal de substância branca cerebelar. Submetido à biópsia com perfil imuno-histoquímico compatível com doença de Erdheim-Chester. Após o início de tratamento com interferon, apresentou evolução do quadro neurológico, com piora da ataxia, vertigem, quedas frequentes e crise convulsivas, sendo optado por trocar o tratamento para cladribina. Caso 2: A.D.S, 37 anos, sexo masculino, relatava lesão fixa e endurecida em dorso nasal de crescimento progressivo desde o início de 2012. Tomografia de face mostrou aumento volumétrico dos tecidos moles que revestem o dorso nasal. No PET-CT foi observado área focal de hipermetabolismo na região cutânea nasal à direita, sugestivo de acometimento da doença. A biópsia da lesão com estudo imuno-histoquímico e os achados de imagem estabeleceram o diagnóstico de doença de Erdheim-Chester, forma localizada. Iniciado tratamento com interferon três vezes por semana. Caso 3: Paciente F.D.S, 38 anos, sexo masculino, com história de ser portador de *diabetes insipidus* e osteoporose há 11 anos. Evoluiu com queixa de dor abdominal, febre e perda de peso desde janeiro de 2015. A tomografia de abdome mostrou lesão retroperitoneal expansiva e infiltrativa que comprimia vasos renais. A biópsia da lesão seguida de estudo imuno-histoquímico, foi compatível com diagnóstico de histiocitose. Nos exames de imagem, se observou esclerose umeral, femoral e tibial no inventário ósseo, a RM evidenciou sela túrcica parcialmente vazia e PET-CT identificou hipermetabolismo e densificação de massa retroperitoneal, quadro compatível com doença de Erdheim-Chester. Atualmente em uso de interferon alfa três vezes por semana e com manutenção do cateter duplo J devido obstrução ureteral. **Discussão e conclusão:** a doença de Erdheim-Chester constitui uma entidade clínica rara, sendo caracterizada como uma histiocitose de padrão clínico agressivo, com fisiopatologia ainda pouco compreendida, diagnóstico desafiador e resposta frustra ao tratamento. O curso clínico é heterogêneo, alguns pacientes com poucos sintomas e outros com doença progressiva e letal. O PET-CT é útil para avaliação da extensão e atividade da doença. O envolvimento de SNC é associado a um pior prognóstico. Nos três casos relatados, o diagnóstico foi baseado na história clínica, nos exames de imagem e no estudo imuno-histoquímico das lesões biopsiadas, o qual demonstrava forte positividade para CD68 nas células espumosas e negatividade para CD1a e S100. O conhecimento e a descrição de um maior número de casos contribuem para o melhor entendimento da patogênese e do comportamento biológico, visando o desenvolvimento de novas metodologias diagnósticas e terapias efetivas.

165. ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS DA ENFERMARIA DE ONCO-HEMATOLOGIA DO HOSPITAL ESTADUAL MARIO COVAS

Scaff MRC, Argani IL, Aquino G, Tiemi R, Vasconcelos K, Mauad V, Borducchi D

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: A neutropenia febril é uma urgência comum nos serviços de onco-hematologia. Dado a baixa taxa de positividade em culturas biológicas, além da baixa resposta imunológica nessa situação e subsequente déficit de sintomatologia localizatória, desde a década de 1970 preconiza-se o uso imediato e empírico de antibióticos de amplo espectro, com cobertura ampla para germes gram-negativos, de maior potencial patogênico. Embora essa conduta tenha reduzido drasticamente à mortalidade, essa estratégia leva à grande exposição a antibióticos e por consequência potencial elevação nas taxas de resistência bacteriana. **Metodologia:** Foram avaliados prontuários de pacientes neutropênicos internados na enfermaria de onco-hematologia do HEMC entre março de 2015 e março de 2017, quanto a germe cultivado, antibiograma e indicação. Foram excluídas culturas com mesmo germe e perfil de resistência dentro de um intervalo igual ou inferior a 10 dias, consideradas repetições ainda fora do período necessário para adequação de terapia empírica e ação da mesma. Em nosso serviço, utilizamos quinolonas para cobertura profilática em neutropênicos de alto risco e Tazocim® para terapia empírica. **Resultados:** Foram identificadas 371 culturas de 101 pacientes distintos, com taxa de positividade de 22,4% (84). Após exclusão de repetições, obteve-se 78 culturas para análise. Pacientes sépticos demonstraram níveis

superiores de positividade OR 2,31 (IC 95% 1,386-3,87). Gram negativos representaram 78% dos patógenos cultivados com altas taxas de resistência (70% a cefalosporinas e beta lactâmicos; 58% a carbapenêmicos; 12% a aminoglicosídeos e polimixinas), com aumento importante no período estudado, pelo aumento de KPC e *Acinetobacter baumannii* MDR. **Discussão:** Pacientes neutropênicos dependem de resposta antibiótica rápida e efetiva para suprir seus déficits imunológicos frente a infecções. De acordo com a *European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients*, carbapenêmicos ou terapias combinadas com melhor espectro contra gram-negativos podem ser optadas frente a esse cenário. Adequações aos protocolos empíricos modificam as pressões seletivas as quais a flora local está exposta e devem ser consideradas com cautela. Treinamentos e revisões frequentes de medidas para controle das taxas de resistência são fundamentais. **Conclusão:** Revisão das normas de higiene, treinamentos frequentes e protocolos de conscientização de toda equipe de saúde, pacientes e familiares são fundamentais para reversão dessa situação. Dado o alto risco desses pacientes, em especial aqueles em indução para leucemia que compõem um grupo de risco específico, adequações no esquema de antibioticoterapia empírica se fazem necessárias, ao menos frente aos grupos de maior risco.

166. INCLUSÕES VERDES BRILHANTES FATAIS: RELATO DE CASO

Diniz MV, Silva AP, Saraiva AM

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: Inclusões verdes brilhantes no interior dos neutrófilos têm sido descritas como sinal de morte iminente do paciente. Algumas patologias podem estar relacionadas a este achado, incluindo insuficiência hepática aguda, insuficiência de órgãos após trauma e choque séptico associado a *Escherichia coli*. Alguns estudos descreveram uma associação entre doença hepática aguda, alta mortalidade a curto prazo e inclusões neutrofílicas verdes brilhantes em esfregaços sanguíneos. Portanto, este achado pode servir como indicador prognóstico da morte. **Objetivo:** Deste modo, o presente trabalho visou relatar a presença de inclusões verdes brilhantes fatais em paciente internado na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) em hospital terciário da cidade do Recife. **Metodologia:** Para tanto, amostra de sangue foi coletada e anticoagulada com ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA). Esfregaços sanguíneos foram confeccionados e corados através do corante Leishman. Achados clínicos e resultados bioquímicos e hematológicos foram reunidos para análise. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 45 anos, internada na UTI, portadora de insuficiência renal crônica fazendo terapia hemodialítica foi submetida a implante de cateter de diálise na veia femoral esquerda. Houve formação de hematoma extenso no local, apresentando sinais de choque hipovolêmico. Os testes laboratoriais apresentaram INR: 3,3 (0,8 a 1,2); AE (atividade enzimática): 33% (70% a 100%); TTPA: 87 segundos (25 a 36 seg.); fibrinogênio: 86 mg/dL (150-370 mg/dL); pH: 7,36 (7,35 a 7,45); pO₂: 158 mmHg (80 a 100 mmHg); pCO₂: 35,9 mmHg (35 a 45 mmHg); HCO₃⁻: 20 mEq/L (22 a 26 mEq/L); hemácias: 2,47 milhões/mm³ (4 a 5,4 milhões/mm³); hemoglobina: 6,73 mg/dL (12 a 16 mg/dL); hematócrito: 22% (36% a 48%); plaquetas: 64.500/mm³ (150.000 a 450.000/mm³); leucócitos: 8.430/mm³ (4.000 a 11.000/mm³); ureia: 128,6 mg/dL (15 a 45 mg/dL); creatinina: 8 mg/dL (0,6 a 1,3 mg/dL). As inclusões verdes foram vistas no citoplasma dos neutrófilos com tamanho e quantidade variados e foram observadas em até 1% dos neutrófilos. As inclusões frequentemente tinham uma coloração vibrante e retrátil à sua aparência. Não foi possível verificar a composição desses grânulos através de testes citoquímicos. A paciente foi a óbito após 3 dias de internação em UTI e 24 horas após o relato. **Discussão:** Harris VN et al. (2009) associaram a presença dos grânulos verdes brilhantes nos neutrófilos à doença hepática aguda e morte. Hodgson TO et al. (2015) estudaram 20 pacientes com hepatite isquêmica que apresentaram inclusões verdes nos neutrófilos e monócitos. Destes, 65% foram a óbito após alguns dias. Já o estudo de Courville EL et al. (2017) identificou grânulos verdes em pacientes com doença hepática aguda, mas tais inclusões também foram visualizadas em amostras de pacientes críticos que não possuíam tal patologia. **Conclusões:** Conclui-se, portanto, que as inclusões verdes brilhantes nos neutrófilos estão associadas a pacientes críticos, devendo ser descrita no laudo por profissionais de laboratório e correlacionada com os achados clínicos. Ademais, sugere-se que a presença destas inclusões pode servir como indicador prognóstico de morte iminente. Contudo, são necessários mais estudos para confirmar essa associação.

167. RELATO DE CASO: SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA SECUNDÁRIA À INFECÇÃO POR EPSTEIN-BARR VÍRUS

Freitas SVR, Serafim XLM, Barbosa ADP, Caldas MGG, Rabelo YS, Tavares RS, Kluthouski FSM, Farias DLC, Pires CSM, Barbosa MS

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de um paciente do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas de Goiânia (GO) com o diagnóstico de síndrome hemofagocítica secundária ao vírus Epstein-Barr (EBV) e discutir sobre as possibilidades terapêuticas, o tratamento realizado para o paciente e implicações prognósticas da síndrome. **Materiais e métodos:** Foram utilizados dados de prontuário médico e revisão da literatura. **Resultados:** Paciente D.S.F.S., 23 anos, sexo masculino, com quadro de febre diária, perda de 15 kg, sudorese noturna iniciada há 4 meses, deu entrada no pronto-socorro do HC-UFG no dia 22/12/16. Apresentava icterícia, ascite, hepatosplenomegalia, edema de membros inferiores. Exames mostraram pancitopenia, insuficiência hepática, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia, elevação de DHL, hipofibrinogenemia. Sorologias de hepatite B, C, HIV, VDRL, toxoplasmose, citomegalovírus e leishmaniose eram negativas. Mielograma com aumento de histiócitos e figuras de hemofagocitose. Durante investigação de causa, o paciente foi submetido a esplenectomia diagnóstica, sendo descartada neoplasia. Anatomopatológico de baço mostrou desordem linfoproliferativa com fundo inflamatório rico em histiócitos e linfócitos T. PCR para Epstein-Barr positivo no sangue periférico. Feito diagnóstico de síndrome hemofagocítica secundária a infecção por EBV e iniciado tratamento específico para a síndrome com o protocolo HLH-2004 (etoposide, ciclosporina, dexametasona e metotrexato intratecal) associado à infusão de imunoglobulina. O paciente evoluiu com melhora completa dos sintomas após o período de indução de remissão (8 semanas). Mantém acompanhamento ambulatorial mensal, sem retorno dos sintomas até o momento. **Discussão:** A síndrome hemofagocítica (HLH) é uma síndrome de ativação imune-excessiva, com proliferação não maligna de histiócitos e intensa atividade hemofagocítica, levando à falência orgânica e alta mortalidade se não tratada. Ela é dividida em HLH primária e secundária. A HLH primária ocorre por mutações genéticas que aumentam a citotoxicidade das células NK e linfócitos T, sendo mais comum em crianças e adolescentes. A HLH secundária é associada a condições que causam desregulação imune, como doenças autoimunes, linfoproliferativas e infecciosas. As doenças infecciosas mais associadas à síndrome são as infecções virais por citomegalovírus e Epstein-Barr. A HLH deve ser rapidamente reconhecida e tratada. O tratamento da síndrome associada ao EBV é feito com base no protocolo HLH-2004, associado ao uso de imunoglobulina. A síndrome não tratada tem sobrevida global de menos de 6 meses. Quando associada a processos infecciosos, apresenta melhor prognóstico se tratada rapidamente. No caso relatado, o paciente apresentou resposta clínica após a 8ª semana de tratamento. **Conclusão:** O caso apresentado foi rapidamente diagnosticado e tratado, reforçando as recomendações da literatura de que o pronto tratamento melhora o prognóstico do paciente.

168. RAZÃO NEUTRÓFILO/LINFÓCITO (RNL) E PLAQUETA/LINFÓCITO (RPL) EM PACIENTES COM DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

Nascimento FRLD, Batista SP, Alcantara KC

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: Parâmetros hematológicos como a razão neutrófilo/linfócito (RNL) e a razão plaqueta/linfócito (RPL) são considerados como possíveis marcadores inflamatórios e preditores de disfunção endotelial e podem auxiliar no prognóstico de doenças inflamatórias, como o DM2. **Objetivo:** Comparar a RNL e a RPL entre pacientes com DM2 e pacientes saudáveis. **Materiais e métodos:** Estudo realizado mediante análise de banco de dados secundários de um Hospital Militar do Estado de Goiás entre janeiro/2015 e dezembro/2016. Foram incluídos pacientes acima de 40 anos que fizeram o exame de glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e hemograma na mesma data. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos: diabéticos (GD) (glicemia de jejum ≥ 200 mg/dL e/ou hemoglobina glicada $> 6,5\%$) e não diabéticos (GC) (glicemia de jejum < 200 mg/dL e/ou hemoglobina glicada $\leq 6,5\%$). Para todos os grupos foram calculados média e desvio padrão das variáveis: RNL, RPL,

idade, sexo, contagem de leucócitos, neutrófilos totais, linfócitos e plaquetas, e comparados pelo teste de Kruskal-Wallis. **Resultados:** Um total 754 pessoas foi incluído no estudo, sendo 412 (54,6%) participantes com DM2 (229 homens e 183 mulheres) e idade média de 60 anos (40 a 91; dp = 11) e um grupo controle com 342 (45,4%) participantes (143 homens e 199 mulheres) com idade média de 53 anos (40 a 89; dp = 12,3). A RNL para o GD e o GC foi de 1,73 e 1,7, respectivamente ($p > 0,05$), enquanto a RPL foi de 115,9 e 106, respectivamente ($p < 0,05$). Pacientes diabéticos com ≥ 65 anos apresentaram RNL maior do que aqueles < 65 anos (1,8 e 1,62; $p < 0,05$), enquanto para o GC a RNL não diferiu com a idade. A RPL foi maior para o GD com ≥ 65 anos do que para aqueles deste grupo < 65 anos (116,3 e 100,5; $p < 0,05$). A RNL não foi diferente entre indivíduos do sexo masculino e feminino de ambos (1,73 vs 1,69 no GC; 1,72 vs 1,65 no GD), porém, para a RPL, as mulheres obtiveram um valor maior em comparação com os homens (115,98 vs 103,67 no grupo controle ($p < 0,05$)/ 113,60 vs 102,90 grupo de diabéticos ($p < 0,05$). **Discussão e conclusão:** O parâmetro PLR pode ser um marcador importante para acompanhar o estado de hipercoagulabilidade de pacientes com DM2, principalmente entre as mulheres e pessoas com ≥ 65 anos, pois neste estudo o GD apresentou maior RPL do que o GC, principalmente para aqueles com idade ≥ 65 anos e do sexo feminino. A RNL não foi diferente para o GD quando comparado ao GC, mas entre pacientes com DM2 ≥ 65 anos de idade a RNL foi maior, enquanto para pacientes sem DM2 essa razão foi maior entre aqueles com < 65 anos, demonstrando que a RNL pode ser um marcador importante da inflamação entre aqueles pacientes com DM2 ≥ 65 anos não influenciado pelo processo inflamatório senil, mas sim por um provável aumento da inflamação potencializada pela glicação tecidual. A utilização de RNL e RPL como possíveis parâmetros de análise da evolução do processo inflamatório em pacientes com DM2 pode auxiliar avaliando o risco de desenvolvimento das complicações e reduzindo consequentemente a incidência de morbi/mortalidade em pacientes diagnosticados com DM2, além de ser acessível e de baixo custo. Porém, mais estudos deverão ser realizados para comprovar o uso da RNL e RPL como possíveis marcadores prognósticos de inflamação e assim oferecer um valor prognóstico adicional ao hemograma.

169. CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS À MORTALIDADE DE PACIENTES COM NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EM UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE GOIÂNIA – GOIÁS

Serafim XLM, Barbosa ADP, Freitas SVR, Caldas MGG

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivo: Traçar o perfil epidemiológico de óbito dos pacientes com neoplasias hematológicas internados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), durante um ano. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo epidemiológico, retrospectivo, descritivo, sem intervenção, baseado em dados de prontuários médicos do HC-UFG de pacientes internados por neoplasias hematológicas de 1º de agosto de 2014 a 31 de julho de 2015, atendidos pela equipe de hematologia desta unidade de saúde e que evoluíram para óbito. **Resultados:** Foi contabilizado um total de 245 óbitos nos doze meses de pesquisa, sendo acessados 162 (66,12%) prontuários médicos e encontrados 20 (8,16%) pacientes elegíveis para o estudo. Dos 20 pacientes, 55% eram do sexo masculino, 55% possuíam o Ensino Fundamental incompleto e a renda mensal declarada por 50% dos indivíduos era entre um e cinco salários mínimos. A idade média de ocorrência de óbito foi de 56 anos e 9 meses. Os principais diagnósticos foram leucemia mieloide aguda – LMA (45%) e linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (20%). Dos óbitos, 40% foram relacionados à doença de base; 20%, ao tratamento; 10%, a ambos; e 30% não estavam relacionados nem à doença de base nem ao tratamento. As principais causas imediatas de óbitos foram choque séptico (60%) e falência múltipla de órgãos (10%). **Discussão:** O HC-UFG é um dos centros de referência da região Centro-Oeste para tratamento de doenças onco-hematológicas. Assim, a prevalência de morte por neoplasias hematológicas encontrada é superior à média nacional geral. A maior prevalência de óbitos no sexo masculino, a média de idade de 56 anos e 9 meses, a LMA como principal causa de óbito e o atraso no início do tratamento aqui observados são concordantes com dados da literatura em países em desenvolvimento. Além disso, as neoplasias hematológicas apresentam altas taxas de intercorrências, sejam decorrentes da gravidade da doença de base, sejam em resposta

às terapêuticas instituídas. O tipo do câncer hematológico em si não é o principal aspecto que se vincula com piora do prognóstico, mas sim o fato do tumor não estar sob controle. **Conclusão:** Apesar da escassa casuística, pode-se assinalar algumas deficiências institucionais e do sistema público de saúde, bem como apontar caminhos para aprimoramento de estratégias que possam reduzir a letalidade nesta população a longo prazo.

170. SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA RELACIONADA À HANSENÍASE VIRCHOWIANA

Dalfeor R, Bokel JPB, Fonseca K, Paiva N, Souza ABC, Beteille EA, Dibai M, Furtado I, Leite CA, Maioli MCP

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução e objetivo: A hanseníase é uma doença granulomatosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, afetando pele, nervos periféricos, mucosa e víscera. Sua incidência tem decrescido nos últimos anos, entretanto, diagnósticos equivocados ocorrem devido à complexidade dos sintomas. A síndrome hemofagocítica (SHF) adquirida é uma afecção rara que ocorre no contexto de infecções, doenças autoimunes ou malignidades. Descreveremos um caso de hanseníase virchowiana (HV) complicada pela presença dessa síndrome, focando nos aspectos diagnósticos, terapêuticos e na revisão bibliográfica. **Metodologia:** Revisão de prontuário com coleta de dados clínicos e laboratoriais. **Apresentação do caso:** E.S, feminino, 33 anos, acompanhada pelo serviço de dermatologia do HUPE desde novembro de 2016 por apresentar quadro cutâneo sugestivo de pitiríase rubra pilar. Evoluiu com aparecimento de novas lesões nodulares em membros inferiores. Realizou biópsia cujo laudo histopatológico foi compatível com HV. Iniciou tratamento poliquimioterápico (rifampicina, dapsona e clofazimina) no PSF em 24/4/2017. Após 3 semanas, relatou febre diária, astenia e dor abdominal, sendo solicitada internação hospitalar para estabilização clínica e elucidação diagnóstica. Ao exame físico apresentava esplenomegalia, pancytopenia, elevação de enzimas hepáticas e canalculares com alargamento de TAP e PTT. Foi suspeitado síndrome da sulfona devido ao uso contínuo de dapsona, sendo a droga suspensa e iniciada prednisona 1 mg/kg. Como não apresentou melhora, foi solicitado parecer ao serviço de hematologia. A hematoscopia do sangue periférico (SP) mostrou atipia linfocitária e como apresentou piora das citopenias foi realizado mielograma, biópsia de medula óssea (MO), miceloculturas e pesquisa de BAAR do aspirado. O mielograma mostrou intensa hemofagocitose além de grande quantidade de bacilos álcool-ácidos resistentes (coloração de Ziehl-Neelsen) e o exame do SP revelou a presença de monócitos fagocitando hemácias e plaquetas. Evoluiu com instabilidade hemodinâmica, disfunção hepática grave, persistência da febre sendo encaminhada ao CTI. Foi suspeitado SHF, confirmada pela presença de hiperferritinemia (> 20.000 ng/mL), hipertrigliceridemia, hipofibrinogenemia, hepatoesplenomegalia e hemofagocitose evidenciada na MO e SP, associada à pancytopenia. Iniciou tratamento com protocolo HLH 2004 devido à gravidade do caso, sendo mantido o tratamento para hanseníase sem o uso de dapsona. A paciente evoluiu com melhora clínica, normalização da função hepática, redução da esplenomegalia e melhora da pancytopenia. **Discussão:** A SHF adquirida tem sido associada a várias condições infecciosas especialmente virais (herpes e EBV), mas também a bactérias fungos e protozoários. A maioria dos casos relatados em pacientes com infecções micobacterianas são associadas ao *Mycobacterium tuberculosis* havendo poucos casos na literatura relacionados à hanseníase. **Conclusão:** A SHF adquirida é uma entidade pouco diagnosticada pela superposição de seus sintomas com uma variedade de diagnósticos diferenciais, por essa razão e considerando-se a alta taxa de mortalidade, enfatizamos a importância do diagnóstico precoce a fim de que o tratamento da doença de base seja acompanhado do tratamento específico para a síndrome hemofagocítica.

171. SÍNDROME DE RENDU-OSLER-WEBER: RELATO DE CASO DE DISPLASIA VASCULAR EM MÃOS

Andrade MP, Mota CR, Pinheiro DAA, Ramos HG, Silva LCLE

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A telangiectasia hereditária hemorrágica (THH), ou síndrome de Rendu-Osler-Weber, é uma rara displasia fibrovascular sistêmica

de transmissão autossômica dominante com incidência de 1-2/100.000. O seu diagnóstico é feito na presença de 3 dos 4 critérios de Curação: 1) epistaxes recorrentes; 2) telangiectasias mucocutâneas; 3) telangiectasia viscerais (principalmente gastrointestinais, pulmonares e cerebrais); 4) história familiar positiva. O seu tratamento é focado em controlar os sangramentos a fim de promover o bem-estar para o paciente. **Conteúdo:** Paciente A.S.C.P, feminino, 48 anos, foi encaminhada ao serviço de Hematologia do Hospital e Maternidade Terezinha de Jesus em virtude de epistaxes bilaterais há 10 anos, petéquias em mãos, língua e boca há 2 anos e rash cutâneo há 15 meses, queixa-se também de hiperfluxo menstrual. No mais, atentou-se para a existência de sangramentos intensos em dedo mínimo da mão esquerda, os quais não possuem nenhum fator desencadeador. Nega existência de caso semelhante em sua família. Faz uso de pantoprazol, domperidona, sulfato ferroso, alprazolam, escitalopram, losartana e Decadron®. Ao exame físico, foram constatadas as lesões puntiformes e hiperemiadas em língua, lábios e dedos das mãos e manchas eritematosas em ambos membros inferiores. A ultrassonografia abdominal total, ultrassonografia transvaginal, angiotomografia abdominal, angiotomografia cerebral e a endoscopia digestiva alta se mostram normais: nenhum exame mostrou alguma alteração característica da THH. Os exames laboratoriais para avaliação da coagulação sanguínea estão dentro do padrão também e o hemograma evidencia anemia ferropriva. O seu tratamento visa o controle dos sangramentos por meio de compressas, água corrente, pressão positiva sobre o local e, no mais, ansiolíticos. **Conclusão:** Apesar de se adequar como possível caso de THH por possuir apenas 2 dos 4 critérios de Curação, A.S.C.P possui, além das epistaxes, os sangramentos crônicos em seus dedos, evidenciando uma displasia vascular a qual afeta sua vida social e domiciliar em virtude de temer o início do quadro em qualquer ambiente onde esteja. Logo, em casos estadiados como possíveis, como o descrito, deve-se atentar para outros focos de sangramento e de má-formação dos vasos que não sejam comuns para que se possa ter certeza maior do caso e tratar o paciente da melhor maneira.

172. ENDOCARDITE INFECCIOSA (EI) EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS COM BACTEREMIA POR ESTREPTOCOCCOS DO GRUPO VIRIDANS (SGV): MITO OU FATO? REVISÃO SISTEMÁTICA

Beteille EA^a, Guaraná M^a, Nucci M^b

^a Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Streptococos do grupo viridans (SGV) são causa frequente de bacteremia em pacientes neutropênicos, e os agentes mais frequentes de endocardite infecciosa (EI) de origem comunitária em indivíduos imunocompetentes. Entretanto, a ocorrência de EI em pacientes neutropênicos parece incomum. **Objetivo:** Avaliar a frequência de EI por SGV em pacientes neutropênicos, e se está justificada a realização rotineira de ecocardiograma para investigar EI. **Método:** Revisão sistemática na plataforma virtual PubMed de artigos publicados até julho de 2017, utilizando as palavras-chave combinadas: “(neutropenia or neutropenic) bacteremia viridans” e “(neutropenia or neutropenic) endocarditis”. Foram excluídas publicações em outros idiomas que não inglês, que abordassem bacteremia por outros micro-organismos, ou que incluísem pacientes não neutropênicos. **Resultado:** De 193 artigos encontrados na busca, 35 foram considerados elegíveis para a revisão. Foram identificados 930 episódios de bacteremia por SGV, sendo 616 em pacientes hematológicos e 44 em pacientes com tumores sólidos. *Streptococcus mitis* (42,6%) e *Streptococcus sanguis* (10,3%) foram os agentes mais frequentes. Investigação para EI com ecocardiograma foi realizada em 11 estudos. Foram identificados apenas 7 episódios de EI (0,7%). Além disso, encontramos outros 8 casos de endocardite em pacientes neutropênicos, causados pelos seguintes agentes: *Haemophilus parainfluenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Bacillus cereus* e os fungos *Candida albicans* (n = 2), *Fusarium solani* e *Mucor*. **Conclusão:** EI é rara em pacientes neutropênicos, incluindo aqueles com bacteremia por SGV. A investigação rotineira de EI não se justifica em pacientes neutropênicos. Dada a subjetividade do ecocardiograma, esse teste só deve ser realizado em situações clínicas especiais.

173. RELATO DE CASO DE PACIENTE IMUNODEFICIENTE DE IGG SUBCLASSE 3

Tavares L^a, Geraldo A^a, Richter L^b, Benedetti F^c

^a Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Itajaí, SC, Brasil

^b Instituto Federal Catarinense (IFC), Blumenau, SC, Brasil

^c Hospital Arquidiocesano Consul Carlos Renaux, Brusque, SC, Brasil

Introdução: A proposta a seguir é um relato de caso de paciente imunodeficiente de IgG 3. A imunodeficiência de subclasses isoladas de IgG é uma imunodeficiência primária de apresentação heterogênea, caracterizada pela diminuição de imunoglobulinas maior que dois desvios padrões da média normal para a idade. Muitos pacientes são assintomáticos, mas a imunodeficiência de subclasses de IgG também pode estar associado a infecções recorrentes das vias aéreas superiores e inferiores, além de manifestações autoimunes. A deficiência da subclasse IgG3 é a mais comum entre adultos. **Objetivos:** Objetiva-se, então, descrever um caso de imunodeficiência de imunoglobulinas G subclasse 3 em um paciente adulto, apresentando suas manifestações clínicas, características laboratoriais e tratamento, revisar os textos da literatura já publicados sobre imunodeficiência de subclasses de IgG, ajudando na identificação de novos casos. **Metodologia:** Os dados clínicos e laboratoriais foram descritos de acordo com informações dos prontuários médicos e entrevista com o paciente. **Resultados:** Paciente de 20 anos, sexo feminino, L.R., estudante, solteira, branca, natural de Curitiba (PR), residente de Balneário Camboriú (SC). Relata infecções repetitivas no trato genito-urinário, sistema respiratório inferior e sistema gastrointestinal, necessitando de internação ao menos uma vez por mês. Também relata inúmeras alergias, evidenciadas através dos exames laboratoriais. Depois, quadro de apendicite atípica e infecção grave após cirurgia para reparação do ligamento cruzado do joelho, foi investigada suspeita diagnóstica de linfoma, relacionado com os frequentes casos de infecções e gânglios linfáticos inchados. Foram realizados exames laboratoriais e de biópsia, os quais excluíram qualquer tipo de linfoma. A paciente foi então encaminhada para o hematologista, que solicitou diversos exames, direcionados para imunodeficiências, sendo também realizados outros exames para descartar hipótese de doenças autoimunes, imunodeficiências secundárias e outras doenças oncológicas. Exames laboratoriais evidenciaram imunodeficiência de IgG3: IgG total: 1180 mg/dL; IgG3: 14 mg/dL. Tratamento se deu através de infusão de imunoglobulinas, sendo a primeira infusão realizada no dia 9/5/2015. Paciente apresentou forte alergia, sendo tratada com glicocorticoides, sendo que a infusão ocorreu normalmente após o tratamento da alergia. Exames laboratoriais foram realizados para acompanhar o tratamento: IgG total: 914 mg/dL, IgG3: 153 mg/dL. **Considerações finais:** Houve significativa melhora nos quadros de infecções bacterianas recorrentes que a paciente apresentava, afirmando a eficácia do tratamento e demonstrando a importância do correto diagnóstico em casos de imunodeficiências.

174. RELATO DE CASO DE SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA SECUNDÁRIA À DENGUE CLÁSSICA

Tassi GG, Pereira IR, Balbino IR, Santos JSOS, Silva LM, Duch CR

Universidade de Araraquara (UNIARA), Araraquara, SP, Brasil

Objetivo: Descrever caso de paciente diagnosticado com síndrome hemofagocítica (SHF) secundária, posterior a quadro de dengue clássica, ampliando informações sobre a doença e analisando seus aspectos clínicos, laboratoriais, seu difícil diagnóstico e, geralmente, sua evolução fatal. **Descrição do caso:** R.F.S, masculino, 45 anos, casado, hígido, apresentou quadro clássico de dengue há 15 dias antes da primeira internação, a qual foi comprovada pela sorologia. Paciente manteve os sintomas de febre, astenia, tontura e mialgia. Ao exame físico, encontrava-se REG, febril, hipocorado, hidratado e com o espaço de Traube maciço, porém baço não palpável. O restante do exame físico estava normal. Hemograma inicial revelou pancytopenia com queda progressiva da hemoglobina. Negatividade dos exames laboratoriais para HIV, anti-HCN, HBs Ag e FAN. Ausência de lesões expansivas à tomografia de tórax e abdome. Imunofenotipagem revelou 5% de blastos mieloides sem outras alterações. Realizou-se, então, a biópsia de medula óssea, constatando material hiperplásico para idade com hiperplasia eritroide, presença de plasmócitos intersticiais policlonais para as cadeias leves de imunoglobulina kappa e lambda, confirmando o caráter reacional, bem como linfócitos B e T intersticiais maduros, reacionais, além da presença de ocasionais blastos

ora peritrabeculares, ora perivasculares. Nova imunofenotipagem revelou 15% de linfócitos imaturos sem confirmar desordem proliferativa. Sem diagnóstico, R.F.S foi mantido em segmento clínico com hemoterapia. Após três meses, evoluiu com neutropenia severa, febril e necessitando de internação. Nova punção de medula óssea revelou frequentes figuras de hematófagocitose e, juntamente com os achados laboratoriais de ferritina, pancytopenia, neutropenia e febre realizou diagnóstico da SHF, sendo instituída terapêutica imediata com etoposídeo e dexametasona. Após o período já esperado da neutropenia provocada pelo etoposídeo, o paciente recuperou o hemograma. Depois de 2 meses, novo quadro de pancytopenia com anemia severa se instalou, obrigando a nova tentativa de tratamento e imunossupressão. Um mês após o tratamento, paciente evoluiu com sepsis refratária e foi a óbito. **Discussão:** A SHF caracteriza-se por ativação e proliferação excessiva de linfócitos e macrófagos, responsáveis pela fagocitose de células sanguíneas. Classifica-se em primária e secundária, podendo desenvolver-se a partir da infecção pelo vírus da dengue, como no presente caso. Em ambas, os macrófagos normalmente estão presentes nos órgãos linfoides primários, mas podem atingir outros órgãos, gerando manifestações sistêmicas. O diagnóstico é geralmente feito por exclusão, embasado em aspectos clínicos, laboratoriais e histopatológicos. **Conclusão:** A SHF é uma disfunção do sistema imunológico, com diagnóstico normalmente tardio, difícil de ser confirmado e para realizá-lo é necessário sempre considerar a SHF em pacientes que apresentem febre alta e persistente, hiperferritinemia, hepatoesplenomegalia e pancytopenia. Na presença desses, a biópsia ou punção de medula óssea são necessárias para a busca do achado característico da doença: fagocitose hematópoética. Sua evolução é rápida e desfavorável, com índices elevados de mortalidade. Sendo assim, é importante que o tratamento seja realizado de forma precoce, individualizado, a fim de reduzir as altas taxas de morbimortalidade.

175. AMILOIDOSE PRIMÁRIA EM PACIENTE COM INDICAÇÃO PARA TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA AUTÓLOGO

Marques LM, Santos FWRD, Petrola INS, Coutinho IF, Monte IG, Possidônio MF, Nunes VM, Alves VM, Gabriel BN, Felix ECP

Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A amiloidose é uma doença rara, resultante da deposição de material proteináceo amorfo, acometendo virtualmente órgãos como os rins, o coração, a pele, o pulmão, dentre outros, com compressão de estruturas normais adjacentes e disfunção do órgão infiltrado. Geralmente é classificada em quatro grupos, de acordo com o tipo de fibra proteica. O presente relato de caso tem como tema a amiloidose primária, que, em suma, é uma neoplasia de plasmócitos que secretam imunoglobulinas anormais e formam um complexo amiloide, onde o subtipo mais comum é a cadeia leve lambda. **Material e métodos:** Foi feita a revisão do prontuário do paciente no primeiro semestre do ano de 2017, sendo analisados exames laboratoriais e de imagem. **Resultados:** A.R.L., 60 anos, chegou a uma UBASF relatando alguns sintomas como edema ascendente de membros inferiores e edema periorbitário, além de alterações urinárias. Foi encaminhado para um hospital de referência, onde realizou exames que fortaleceram a hipótese de amiloidose AL, dentre eles foram observadas alterações na biópsia renal, birrefringência verde-maçã na coloração vermelho Congo e no mielograma foi evidenciado o aumento significativo dos plasmócitos. **Discussão:** Na amiloidose primária, pode-se pesquisar amiloide na gordura do subcutâneo, bem como biópsia de medula óssea ou biópsia de órgão acometido. A coloração com vermelho Congo em luz polarizada dá a característica de birrefringência verde-maçã. O parênquima dos órgãos pode ser substituído por grandes depósitos de amiloide. No caso do paciente, exames como a dosagem de beta-2-microglobulina, a imunofluorescência, que detectou IgM, kappa e lambda, e o mielograma, que evidenciou a medula óssea hiperplásica, com o aumento dos plasmócitos, ratificaram o diagnóstico. A finalidade da quimioterapia é reduzir o fornecimento de cadeias leves monoclonais, impedindo a formação de fibrilas amiloides ao suprimir a discrasia plasmocitária de base. Esse tratamento resulta na melhora da função orgânica em 3 a 6 meses, podendo ocorrer resposta após 12 meses, resultando em aumento e qualidade da sobrevida. Após o tratamento quimioterápico, deve haver a investigação de fatores de risco para indicação de transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas ou para tratamento convencional. Os fatores de risco que impedem a realização de transplante autólogo são: 3 ou mais órgãos atingidos pela AL com ou sem envolvimento

cardíaco avançado. Em pacientes sem indicação para transplante, a sobrevida estimada é de 18 meses. Já os que se submetem ao transplante autólogo, a sobrevida média é superior a 40 meses. **Conclusão:** Devido à diversidade de manifestações, a amiloidose se torna de difícil diagnóstico. Na maioria dos casos, são subdiagnosticados e, geralmente, só há o diagnóstico quando um órgão-alvo se apresenta lesionado. De acordo com o que foi relatado, podemos observar que o diagnóstico de amiloidose primária AL é feito por meio da consulta, analisando o paciente clinicamente, associado aos exames complementares. Sendo assim, a utilização de relatos de casos é de suma importância para maior divulgação e estudo dessa doença que, se não tratada precocemente, tem uma taxa de sobrevida diminuída. Com o diagnóstico precoce, o paciente tem a chance de ter uma qualidade de vida melhor, bem como o aumento da sua sobrevida e da eficiência do tratamento.

176. A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DE FUSARIUM SP. NO AMBIENTE HOSPITALAR

Esteves SR, Gonalves PMM, Takacs TR, Eleutério FR, Mancusi FCM, Tocchini R, Sartori K

Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar a relevância do monitoramento de infecções por *Fusarium* sp. na água hospitalar de unidades que atendem indivíduos imunodeprimidos. **Metodologia:** Pesquisa em site de busca de trabalhos recentes publicados sobre infecções por *Fusarium* sp. na água e sobre métodos de monitoramento da água. **Discussão:** A infecção por *Fusarium* é uma afecção fúngica potencialmente grave em pacientes imunocomprometidos, com altos índices de mortalidade. O aumento da incidência de fusariose em pacientes imunodeprimidos internados preocupa cada vez mais as gestões e o setor de controle de infecção. Mesmo após adequado tratamento da água que abastece as cidades, vários estudos já comprovam a existência de vários fungos nessa água, inclusive *Fusarium*. A padronização estabelecida pelos órgãos competentes nacionais e internacionais visa a eliminação de vários componentes químicos, bacterianos e endotoxinas, porém o monitoramento e controle de fungos ainda não é realizado. Dadas a gravidade e a letalidade dos casos de fusariose, faz-se necessário que profissionais da saúde estejam conscientes do problema e da necessidade de constante monitoramento da água que abastece os hospitais, principalmente naqueles setores que atendem um grande número de pacientes imunodeprimidos. A compreensão dos tipos de manifestações clínicas que podem ocorrer e o meio ambiente no qual esse micro-organismo sobrevive, auxiliam na prevenção e na melhor assistência ao paciente.

177. DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN: RELATO DE CASO

Miqueloto JK^a, Santos BMD^a, Pietrovicz J^b

^a Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR, Brasil

^b Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de doença de Rosai-Dorfman (DRD), ou histiocitose sinusal, que é uma doença rara, benigna e geralmente apresenta linfadenomegalia cervical maciça. Usualmente é autolimitada e não requer tratamento. **Material e método:** Este estudo foi realizado por meio da coleta de dados do prontuário hospitalar da paciente. **Resultados:** Este relato é de uma paciente de 29 anos, sem comorbidades, que iniciou com linfadenomegalia cervical bilateral associado à sudorese noturna, febre vespertina e dispneia. A hipótese inicial foi linfoma, sendo solicitado biópsia excisional de gânglio cervical, com imunohistoquímica (IHQ) revelando linfadenite reacional sem critérios de malignidade, cujo resultado foi confirmado através de revisão de resultado de IHQ em um segundo laboratório. A paciente evoluiu com desaparecimento espontâneo das adenomegalias cervicais e após 18 meses de estabilidade clínica, aposentou piora importante da dispneia, com reaparecimento da febre vespertina e da sudorese noturna. Realizou uma tomografia computadorizada de tórax, que demonstrou aglomeração linfonodal mediastinal com compressão da artéria pulmonar, sendo então solicitado mediastinoscopia com nova biópsia ganglionar, neste novo exame o padrão IHQ foi compatível com DRD. Foi introduzida terapêutica com corticosteroide oral sem resultado satisfatório. Foi optado por iniciar quimioterapia via oral, com mercaptopurina e metotrexato semanal, que fez uma regressão significativa da linfadenomegalia, reduzindo a massa compressiva mediastinal e melhora de todos os sinto-

mas, sem impacto significativo na sua qualidade de vida. **Discussão:** A DRD é uma desordem histiocitária proliferativa com etiologia incerta. Classicamente apresenta febre, leucocitose, velocidade de hemossedimentação elevada e hipergamaglobulinemia policlonal. Na DRD extranodal, os locais mais comuns afetados são a pele, os seios paranasais e os ossos. A forma isolada de DRD mediastinal é extremamente rara. Características imuno-histoquímicas incluem positividade para S-100 e marcadores histiocitários. Não existe protocolo ideal para o tratamento da DRD, geralmente apresenta comportamento autolimitado sem necessidade de tratamento específico, sendo necessário apenas em casos em que o aumento tecidual induz a importantes reflexos clínicos, como obstrução ou compressão de órgãos vitais. O tratamento da paciente desse caso não teve resposta satisfatória com corticoide, porém apresentou melhora após a introdução de quimioterapia com mercaptopurina e metotrexato via oral, com notável regressão da doença e boa tolerância ao protocolo. **Conclusão:** Esse relato mostra o uso de mercaptopurina e metotrexato para o tratamento de DRD, com resposta satisfatória na regressão da doença e descompressão da artéria pulmonar, com consequente melhora dos sintomas respiratórios e estabilização da clínica da paciente.

178. SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA NOS PACIENTES HIV POSITIVOS DO INSTITUTO DE INFECTOLOGIA EMÍLIO RIBAS

Perez MA, Braga WMT

Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar e correlacionar dados clínicos e laboratoriais de pacientes infectados pelo HIV com SHF presumida ou definida e tentar sugerir os melhores testes para seu reconhecimento precoce e mais preciso. **Materiais e métodos:** Todos os dados usados neste estudo foram baseados em registros hospitalares, com levantamento dos dados no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2015 no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER). Foram avaliados dados demográficos e clínicos, além de resultados laboratoriais e análise de aspirado de medula óssea. Foram classificados com SHF presumida indivíduos com 3 ou 4 critérios e com SHF definida indivíduos com 5 ou 6 critérios. O projeto foi aprovado pelo CEP do IIER sob CAAE 61188316.5.0000.0061. **Resultados:** Foram revisados 140 prontuários de pacientes com suspeita de síndrome hemofagocítica que foram submetidos a coleta de mielograma. Destes, 44 preenchem 3 ou mais critérios para o diagnóstico de SHF, sendo 37 HIV positivos. Foi observado o diagnóstico presumido de SHF em 25 destes pacientes e o diagnóstico definido em 12 pacientes. Os dados epidemiológicos mostraram que o quadro esteve mais presente no sexo masculino (89%), a idade variou entre 21-63 anos e o tempo de internação entre 9-150 dias. Dos critérios diagnósticos, febre e hiperferritinemia mostraram-se com alta prevalência, estando presente em 100% dos casos, seguidas por bicitopenia em 95% (n: 35), esplenomegalia em 83% (n: 31) e hipertrigliceridemia em 70% (n: 21) dos pacientes. Os outros marcadores estiveram presentes em menor porcentagem de pacientes como baixo valor de fibrinogênio plasmático em 32,4% dos pacientes (n: 12) e linfonodomegalia em 35,1% (n: 13). A hemofagocitose no aspirado de medula óssea foi evidenciada em 32,4% dos casos (n:12), este teste mostrou sensibilidade de 67% e especificidade de 84% (p = 0,002; teste de qui-quadrado). Os critérios de CD25 e células NK não são disponíveis. Mesmo com o tratamento adequado do HIV e suas complicações, baseado em antibióticoterapia e terapia antirretroviral, a mortalidade evidenciada no estudo foi de 43,2%, sendo o risco relativo de óbito 2 vezes maior (p = 0,04; teste de qui-quadrado) em pacientes com 5-6 critérios diagnósticos, SHF definida, em relação a pacientes com SHF presumida (3-4 critérios). Somente 4 pacientes receberam tratamento com imunoglobulina ou altas doses de corticosteroide. **Conclusão:** A síndrome hemofagocítica é uma complicação com prognóstico ruim e muitas vezes fatal no contexto do paciente infectado pelo HIV. A caracterização de 5 ou mais critérios diagnósticos se relacionou com maior risco de óbito. A realização do aspirado de medula óssea (mielograma) foi um exame importante na definição da SHF apresentando boas taxas de sensibilidade e especificidade no estudo. É possível que o reconhecimento precoce e o tratamento antirretroviral e das comorbidades do HIV associado ao tratamento específico da SHF, com uso de imunoglobulina e/ou altas doses de corticosteroides, possa reduzir o impacto desta condição clínica sobre a mortalidade desses pacientes.

179. SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMUNE: RELATO DE CASO

Durigon G, Catelli DH, Vargas A, Freja AFG, Molin CF, Ludwig MV, Weber CS, Amaral SND, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A síndrome linfoproliferativa autoimune (ALPS) é uma doença genética rara, com ligeiro predomínio no sexo masculino, causada por um defeito na apoptose de linfócitos. Os pacientes apresentam, já na primeira década de vida, adenomegalia benigna persistente, esplenomegalia, citopenias autoimunes, maior propensão aos linfomas e expansão de uma subpopulação linfocitária específica chamada de células DNT (CD3+ CD4- CD8-). Em 1995 foi identificada a mutação no gene que codifica a proteína FAS (74% dos casos de ALPS). Alguns pacientes podem desenvolver doenças autoimunes: hepatite autoimune, glomerulonefrite, uveíte e síndrome de Guillain-Barré. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com ALPS, diagnosticado na terceira década de vida. **Relato de caso:** A. B. M, 32 anos, natural de Porto Alegre, técnico em informática, encaminhado para investigação de febre, sudorese noturna, perda ponderal há 1 ano, além de tosse seca com predomínio noturno. Relatava que desde a infância apresentava picos febris, sem etiologia conhecida, apesar de extensa investigação. Dizia, ainda, ser usuário frequente de acetaminofeno e de anti-inflamatórios não esteroides; negava comorbidades. Além disso, informava que familiar (sobrinha) estava realizando investigação para ALPS, no ambulatório de hematologia pediátrica. Paciente trazia hemograma com Hb: 8,6g/dL, leucócitos: 3.100 (890 neutrófilos e 1700 linfócitos) e 68 mil plaquetas, além de biópsia de medula óssea com avaliação normal. Portava, ainda, biópsia linfonodal, evidenciando linfo-histiocitose hemofagocítica (arquitetura preservada, hiperplasia de zona T e B, plasmocitose reacional e numerosos macrófagos fagocitando hemácias. Diante disso, foi solicitado, pela nova equipe assistente, imunofenotipagem de sangue periférico, a qual mostrou, na população de linfócitos T CD3+, 8,87% de células TCR alfa/beta duplo negativas (CD3+/TCR alfa-beta+/CD4- e CD8-), além de tomografia computadorizada de abdômen, mostrando esplenomegalia (29,5 x 17,2 x 10,6 cm) e adenomegalias retroperitoneais e junto ao tronco celíaco. **Conclusão:** Pacientes com linfadenopatia (crônica, benigna, não infecciosa) ou esplenomegalia por, no mínimo, 6 meses, além de citopenia autoimune (anemia hemolítica, neutropenia, trombocitopenia), associada à elevação de IgG e à história familiar de linfadenopatia (não relacionada a doença infecciosa, malignidade, com ou sem autoimunidade) precisam ser investigados para ALPS. O maior determinante do prognóstico em pacientes com ALPS inclui a severidade da doença autoimune (citopenias), hiperesplenismo, sepse relacionada à asplenia e linfoma. Dessa maneira, o diagnóstico precoce auxilia na implementação de estratégias não somente para tratamento das manifestações clínicas da doença (uso de corticoterapia, estimuladores de colônias de granulócitos e TCTH alogênico – nos casos graves), como para adoção de medidas socioeducativas.

180. DOENÇA DE KIKUCHI-FUJIMOTO COMO POSSÍVEL MANIFESTAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: RELATO DE CASO

Aguiar MTM, Bariani EMMB, Bariani LCO, Ramos P, Antunes SM, Teixeira FS, Rubaie TMFA, Arantes AM, Bariani C

Hospital do Câncer de Goiás, Goiânia, GO, Brasil

Introdução: A doença de Kikuchi-Fujimoto (DKF), também conhecida como linfadenite histiocítica necrosante, é rara, usualmente de curso benigno e de causa desconhecida. Foi inicialmente descrita em 1972 no Japão em mulheres jovens com febre e linfadenopatia cervical. **Objetivos:** Destacar a importância da suspeita diagnóstica diante de um quadro de linfadenomegalia cervical, ressaltar as principais manifestações clínicas e diagnósticos diferenciais. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente acompanhada pelos autores no ambulatório de onco-hematologia do Hospital do Câncer de Goiás. **Resultados:** Paciente feminina, 47 anos, com história de retirada de linfonodo cervical esquerdo há 6 anos, porém, sem conclusão diagnóstica. Tinha antecedentes na infância de sarampo, caxumba e varicela. Nega exposição a substâncias químicas e tóxicas. Veio à consulta devido a linfadenomegalia dolorosa axilar esquerda, febre, artralgia, fotossensibilidade e astenia. A USG mostrava imagem nodular hipocogênica de 32 x 15,2 x 16,1 mm com 13 mm de profundidade

no terço medial inferior da axila esquerda. Realizou biópsia de linfonodo, cujo resultado de anatomopatológico foi compatível com linfadenite necrotizante histiocítica, com pesquisa de fungos e BAAR negativos. Além disso, apresenta sorologias virais negativas, fibroadenoma mamário retroareolar direito de 2 cm, FAN 1/160 padrão nuclear pontilhado e anti-coagulante lúpico positivo. Paciente foi diagnosticada com DKF e encaminhada para reumatologia a fim de investigar se essa doença seria uma manifestação de lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Discussão:** A incidência real da DKF é estimada entre 0,5% a 5% de todas as adenopatias analisadas histologicamente. A patogênese ainda é pouco entendida, mas pensa-se que seja uma reação hiperimune induzida por diferentes estímulos antigênicos ou um processo autoimune no qual a apoptose exerce papel importante. A forma de apresentação mais frequente é a linfadenopatia cervical (74% a 90%). As adenopatias têm geralmente um tamanho inferior a 3 cm, de consistência firme e dolorosa à palpação. O envolvimento extranodal é raro. O diagnóstico da DKF é feito através da biópsia de linfonodo. Esta deve ser feita para excluir condições mais graves que podem causar confusão, como linfoma, tuberculose, LES, AIDS, mononucleose e doença de Kawasaki. A DKF tem algumas características em comum com o LES, como o sexo e a idade das pacientes, assim como as alterações histológicas, sendo considerada por alguns uma síndrome lúpus-like. Foi proposto que esta doença poderia ser uma manifestação do LES ou evoluir para LES, justificando-se a vigilância destes pacientes através de testes imunológicos como o FAN. Os pacientes podem apresentar FAN, anti-RNP, anti-DNA e anticoagulante lúpico positivos. Outras condições autoimunes como a síndrome do anticorpo antifosfolípido, polimiosite, doença de Still, esclerodermia e doença pulmonar intersticial podem estar associadas com a DKF. Quando está associada ao LES, o diagnóstico da DKF pode preceder, coincidir ou suceder o diagnóstico de LES. **Conclusão:** Apesar de alguns aspectos clínicos e histopatológicos característicos, a DKF pode ser confundida com algumas doenças, sendo importante a realização de diagnóstico diferencial. No caso da associação com o LES, o diagnóstico pode ser simultâneo ou uma doença ser anterior à outra, reafirmando, assim, a valorização de seu diagnóstico.

181. DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN EXTRANODAL APRESENTANDO-SE COM LESÃO ÓSSEA ISOLADA: RELATO DE CASO

Machado LV, Studart MC, Milito CB, Barbosa P, Albuquerque J, Madureira EL, Valviesse V, Dalcolmo S, Goveia L

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: A doença de Rosai-Dorfman (DRD) tem etiopatogenia ainda obscura, podendo se apresentar de diversas formas, de acordo com os órgãos envolvidos. Por ser uma patologia rara, há uma escassez de estudos a seu respeito. Relataremos um caso com apresentação clínica extranodal óssea primária da doença. **Relato de caso:** Feminina, 35 anos, apresentando dor em região pré-tibial direita há 1 ano, associada a aumento de volume local. Exames radiológicos revelaram formação expansiva intramedular de 14 x 26 x 19 mm no local, hipodensa. Exames de estadiamento não mostraram nenhuma outra alteração associada. Foi realizada biópsia da lesão. **Resultados:** A histologia revelou, em meio a fundo inflamatório misto e áreas densas e estoriformes de fibrose colágena, histiócitos xantomatosos com linfócitos e plasmócitos no seu citoplasma, configurando o fenômeno da emperipoese. Na imuno-histoquímica, S100 foi positivo e CD1a negativo nos histiócitos característicos, consistente com o diagnóstico de doença de Rosai-Dorfman. Foi feita ressecção parcial da lesão, com aplicação de cimento no local. Meses após, apresentou fratura traumática no local, sendo optado por tratamento conservador com gesso, que a paciente está usando há 9 meses, com consolidação parcial da fratura até o momento. **Discussão:** A DRD – ou histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça – é uma desordem histiocítica rara, que acomete usualmente jovens, sem predileção por sexo. Na sua forma clássica, apresenta-se com adenomegalia cervical indolor, acompanhada de febre, emagrecimento, leucocitose e VHS elevado. Pode haver doença extranodal em cerca de metade dos casos, associada ou não a adenopatia. Os sítios extranodais mais comumente afetados incluem a pele, cavidade nasal e seios paranasais, órbitas e sistema nervoso central. O envolvimento ósseo ocorre em menos de 10% dos casos, sendo os sítios mais acometidos o crânio, ossos da face e tibia. As lesões são tipicamente líticas e intramedulares, algumas vezes com esclerose circundante. A histopatologia mostra expansão do seio linfonodal por histiócitos grandes, acompanhados por células infla-

matórias, causando uma dilatação pronunciada, com cápsula fibrótica. Dentro dos histiócitos característicos, a presença de linfócitos e plasmócitos intracitoplasmáticos que os protegem da degradação por enzimas citolíticas é o processo chamado emperipolesse. Este fenômeno é a característica da doença, necessária para o seu diagnóstico, porém não é específica. Os tecidos estranodais acometidos mostram alterações semelhantes, contudo são menos proeminentes. Na imuno-histoquímica, os histiócitos mostram positividade para S-100, além de CD4, CD11c, CD14, CD33 e CD68 e são tipicamente negativos para CD1a (o que o distingue da Histiocitose de células de Langerhans). Não há evidência de associação com nenhum vírus conhecido. Na maioria das vezes, é um processo benigno e autolimitado. Só está indicado tratamento — ressecção cirúrgica — nos casos de doença progressiva, ou se a lesão causar compressão de estruturas ou perda funcional. Outras opções de tratamento são pouco eficazes, e incluem radioterapia, corticosteroides, agentes quimioterápicos ou imunomoduladores. **Conclusão:** Mais estudos são necessários para se conhecer melhor essa patologia — que conta com amplo espectro de apresentação clínica e prognóstico — e estabelecer uma conduta terapêutica eficaz.

182. ESTUDO DOS NÍVEIS DE NEUTROPENIA EM PACIENTES SUBMETIDOS À QUIMIOTERAPIA

Souza ICL^a, Nascimento BKS^a, Gomes MJS^a, Oliveira ERT^a, Reis ACS^a, Ribeiro DG^a, Souza PCEL^b, Teles WS^a

^a Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

^b Faculdade de Aracaju (FACAR), Aracaju, SE, Brasil

Objetivo: O objetivo do estudo foi determinar os diferentes níveis de neutropenia em pacientes em uso de quimioterapia atendidos por um Laboratório de Análises Clínicas em Aracaju, Sergipe, no período de abril de 2016 a abril de 2017, associando às possíveis complicações deste estado de imunossupressão. **Material e método:** Estudo observacional e transversal, com análise retrospectiva e descritiva, no qual foram analisados hemogramas de pacientes oncológicos. **Resultados:** Foram analisados 2.975 hemogramas de pacientes em quimioterapia, entretanto 125 (4%) apresentaram neutropenia, dos quais 49 (39%) pacientes mostraram neutropenia leve, 39 (31%) neutropenia moderada, e 37 (30%) neutropenia acentuada. **Discussão:** A neutropenia em pacientes oncológicos, constitui uma consequência importante na imunossupressão e representa um dos principais fatores de risco para infecções, que nesta situação se desenvolvem mais rapidamente, devido à supressão da imunidade inata e/ou adquirida. **Conclusão:** Os resultados deste trabalho apontam a necessidade de que estudos futuros acompanhem esses pacientes em longo prazo, para evidenciar a evolução da neutropenia, suas consequências ao paciente e associação às infecções oportunistas, provocadas pela imunossupressão.

183. POSSÍVEL ALTERAÇÃO MORFOLÓGICA LINFOCITÁRIA INDUZIDA POR TACROLIMUS

Forshaid V, Myazi MEL, Oliveira LAM, Mourad SC, Bassitt RP

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Alterações morfológicas de linfócitos em sangue periférico podem auxiliar o diagnóstico de linfoproliferações. Entretanto, patologias infecciosas ou inflamatórias e drogas podem gerar alterações similares. Temos observado alterações morfológicas em linfócitos de pacientes pediátricos em uso de tacrolimus. O tacrolimus é uma droga que age no sistema imunológico, notadamente nos linfócitos. A fim de tentar caracterizar estas alterações, realizamos revisões de casos de pacientes em uso de tacrolimus. **Materiais e métodos:** Foram avaliadas 31 amostras de sangue total, coletadas em tubos com EDTA, de pacientes com idade variando de 9 meses a 5 anos, com dosagem de tacrolimus variando de 2,6 a 17 ng/mL, no mês de dezembro de 2016. Foi realizado um esfregaço sanguíneo corado com solução corante Colorgram® e um microscopista fez a avaliação óptica de todos os casos. **Resultados:** Na análise microscópica, em todas as amostras, foram encontrados alguns linfócitos de pequeno a médio porte, com citoplasma basofílico, contorno nuclear irregular, cromatina pouco frouxa, por vezes, nucleoladas. Alguns linfócitos apresentavam aspecto de flower cell e outros se assemelhavam a pequenos blastos. **Discussão:** A inibição dos linfócitos T pela ação do tacrolimus faz com que ocorra uma alteração na morfologia dos linfócitos, independentemente do valor da dosagem de tacrolimus.

Estas alterações podem ser confundidas com as de patologias linfoproliferativas. Uma explicação para tais alterações pode estar no mecanismo de ação do tacrolimus, vez que este inibe a atividade da calcineurina após ligar-se a uma diferente imunoflina interferindo nessa via de transdução no sinal de imunotativação das células T. A ação supressora depende da formação de um complexo com um receptor, conhecido como ciclofilina. A ciclofilina é uma peptil-propil-isomerase que se liga e inibe a atividade da calcineurina, resultando na inibição da expressão de genes de proteínas nucleares envolvidas na ativação celular e formação do linfócito T citotóxico. Uma dessas proteínas, o fator nuclear de células T ativado (NFAT), desloca-se para o núcleo, onde se liga à região promotora de genes interleucinas 2 e 4 e interferon gama, causando a transcrição dos mesmos e a secreção das referidas citocinas. Esta reação faz com que os linfócitos T fiquem menos ativados. **Conclusão:** Apesar da pequena amostra avaliada, parece que as alterações morfológicas de linfócitos estão relacionadas ao uso de tacrolimus. Este estudo sugere que em crianças com idade inferior a 5 anos e em uso de tacrolimus pode ser necessário um cuidado adicional na avaliação morfológica de linfócitos. São necessários estudos adicionais, possivelmente por imunofenotipagem, para confirmar se estas alterações são relacionadas ao uso de tacrolimus.

184. AVALIAÇÃO DA CONTAGEM AUTOMATIZADA DE GRANULÓCITOS IMATUROS EM RELAÇÃO À CONTAGEM DIFERENCIAL MANUAL

Myazi MEL, Myazi LYL, Oliveira LAM, Mourad SC, Arantes MLC

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O hemograma é um exame laboratorial que quantifica e avalia morfológicamente as células sanguíneas. A sua automação oferece agilidade, sensibilidade e precisão na liberação dos resultados. Os analisadores hematológicos utilizam o princípio da citometria de fluxo para quantificar e diferenciar as classes celulares do sangue, apesar de serem fráveis na contagem diferencial dos leucócitos, são limitados em relação à contagem de células imaturas da linhagem granulocítica, restringindo-se apenas a assinalar a presença deste tipo de célula. No entanto, estão disponíveis no mercado equipamentos hematológicos que disponibilizam a contagem de granulócitos imaturos (IG), em porcentagem (%) e em valor absoluto. Os granulócitos imaturos compreendem os metamielócitos e promielócitos, ou seja, células da linhagem granulocítica anteriores aos bastonetes. A contagem dos granulócitos imaturos mostra-se relevante na identificação das infecções de origem bacteriana e sepses, nas infecções devido à supressão do sistema imunológico, trauma cirúrgico, doenças mieloproliferativas, câncer — particularmente com metástase medular, doenças inflamatórias agudas, entre outros. **Materiais e métodos:** Foram avaliadas 115 amostras de sangue total, coletadas em tubos com EDTA, com IG variando de 0,2 a 24,9, no mês de julho de 2017. As amostras foram processadas nos equipamentos Sysmex XE5000 ou Sysmex XE2100, que possuem a mesma metodologia e, posteriormente, foi realizado um esfregaço sanguíneo corado com solução corante Colorgram e um mesmo microscopista fez a avaliação óptica de todos os casos, realizando a contagem de 100 células conforme o preconizado em uma rotina laboratorial. **Resultados:** As 115 amostras de IG, variando de 0,2 a 24,9, foram divididas em 3 grupos, de acordo com o valor de IG. No grupo I, foram avaliadas 45 amostras com IG entre 0,2 e 4%, todas as amostras apresentaram-se compatíveis com a contagem manual. Já no grupo II, foram avaliadas 45 amostras com IG variando entre 4 e 10% e apenas uma amostra apresentou resultado discordante. Tal discordância pode ter sido causada pela presença acentuada de granulações tóxicas, restos de basofilia e microvacuolizações nos neutrófilos. No grupo III, foram avaliadas 25 amostras com valor de IG de 10 a 25%; 15 amostras apresentaram-se concordantes com a contagem manual e as outras 10 amostras apresentaram contagens discrepantes. Em 3 dessas amostras havia leucopenias (leucócitos abaixo de 4000/mm³), e as demais continham presença de granulações tóxicas nos neutrófilos. Considerando-se o total de amostras analisadas, houve concordância entre as contagens manuais e automatizadas de IG em 91% dos casos. **Conclusão:** Os resultados obtidos confirmam a confiabilidade do equipamento de automação, porém demonstram que o parâmetro IG deve ser usado como complementação na triagem para a realização da contagem manual, visto que nas amostras com IG superior a 10% parece haver maior variabilidade na concordância desta porcentagem.

185. SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA INDUZIDA POR HISTOPLASMOSE EM MEDULA ÓSSEA: RELATO DE CASO

Rodrigues EDS, Cardoso ML, Gaspar AF, Duarte JS, Goncalves MV, Miura TES, Zacchi FFS, Castelli JB, Mourad SC, Bassitt RP

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A síndrome hemofagocítica (SHF) é uma patologia rara caracterizada por hiperativação do sistema imune, marcada por sinais e sintomas decorrentes de uma inflamação sistêmica. Entre os desencadeantes pode-se citar infecções virais, bacterianas ou fúngicas e doenças neoplásicas. A histoplasmose é uma doença fúngica causada pela inalação de esporos de *Histoplasma capsulatum*, desenvolvendo a primo-infecção no pulmão. Esta forma clínica é benigna na maioria dos indivíduos. Quando o fungo atinge os gânglios linfáticos, pode se disseminar por via hematogênica para outros órgãos. **Objetivo:** Relatar um caso de SHF induzida pela histoplasmose detectada em medula óssea. **Relato do caso:** Paciente do sexo masculino, 52 anos, internado para investigação de febre e esplenomegalia. Inicialmente foi identificado Epstein-Barr vírus positivo por PCR em baixa quantidade. Paciente evoluiu com elevação de ferritina, citopenias e exame de medula revelou hemofagocitose. Foram preenchidos 5 dos 8 critérios diagnósticos: febre, esplenomegalia, hipertrigliceridemia ≥ 265 mg/dL, hemofagocitose em medula óssea e ferritina ≥ 500 µg/L. Após 2 semanas de investigação da etiologia da SHF, foi evidenciada histoplasmose medular. Apesar do tratamento instituído, teve evolução fatal. **Conclusão:** A SHF é uma condição pouco comum que tem sido cada vez mais diagnosticada. O diagnóstico é firmado quando se obtém cinco de oito critérios estabelecidos. Os gatilhos da SHF mais prováveis são vírus e neoplasias hematológicas. Neste caso o gatilho da SHF foi uma infecção por fungos. Essas afecções levam à alteração do sistema hematológico, envolvendo ativação de linfócitos e macrófagos que pode resultar em falência de múltiplos órgãos. A SHF é uma patologia potencialmente grave e envolve alta taxa de mortalidade. Quanto mais precoce o diagnóstico e o tratamento, aumentam o potencial de sobrevivência do paciente. A associação de SHF e histoplasmose tem taxa de mortalidade de até 30%. Apesar do tratamento instituído, o paciente evoluiu com óbito, que é um desfecho possível para a patologia.

186. PSEUDOTROMBOCITOPENIA EDTA E CITRATO DEPENDENTE: INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL COM CRITÉRIOS DE DETECÇÃO E LIBERAÇÃO

Devido KC, Damelio LG, Lins NCO, Buesa LFP, Mourad SC, Pinheiro PNB

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Este trabalho tem como objetivo avaliar quais métodos podem ser utilizados para a detecção e prevenção das pseudotrombocitopenias, além de enfatizar a possibilidade de agregação plaquetária *in vitro* na presença de anticoagulantes alternativos, como o citrato de sódio. **Materiais e métodos:** Realizada análise retrospectiva dos resultados de plaquetograma de paciente internada em UTI que apresentava baixa contagem plaquetária em equipamento automatizado associado à presença de agregados plaquetários em avaliação morfológica em lâmina. Para verificação de agregação EDTA-dependente, foram feitas coletas em anticoagulante citrato de sódio e em sulfato de magnésio, além de se utilizar a técnica de agitação por vórtex durante 2 minutos, com reanálise para os tubos de EDTA e citrato. **Resultados:** Foram observados os seguintes valores de plaquetas: 83 (EDTA), 92 (citrato) e 217 (sulfato de magnésio) $\times 10^3$ /mm³. Ressalta-se que após o processo de agitação da amostra houve normalização da plaquetometria. Para o citrato, após a agitação e a aplicação do valor de correção, houve correlação com a coleta em sulfato de magnésio. **Discussão:** A pseudotrombocitopenia EDTA-dependente é uma condição rara, acometendo cerca de 0,1% a 0,2% da população geral, aparentemente sem distinção para sexo e idade e sem manifestação clínica. É mais prevalente em pacientes hospitalizados e relacionada à várias condições clínicas, como sepse, trauma, queimaduras, neoplasias, cirurgias cardíacas e doenças autoimunes. Trata-se de fenômeno *in vitro* caracterizado por baixa contagem plaquetária secundária à agregação plaquetária induzida por autoanticorpos circulantes (principalmente IgG) contra antígenos de membrana (p.ex., complexo GpIIb-IIIa) usualmente não expostos, mas que se tornam acessíveis após alteração conformacional relacionada ao anticoagulante. A presença destes anticorpos circulantes pode ser transitória ou permanente. Diante de uma trombocitope-

nia, indica-se a avaliação da extensão sanguínea em conjunto com dados gráficos dos analisadores hematológicos, seguida de agitação mecânica por vórtex se a agregação plaquetária estiver presente. Além disso, recomenda-se a coleta com anticoagulantes alternativos, como o citrato de sódio, a fim de descartar reação imunológica anti-EDTA. No entanto, apesar de muito mais raro, existe descrição na literatura de casos de agregação plaquetária para dois ou mais anticoagulantes, incluindo o citrato de sódio, com relato de agregação por citrato em cerca de 15-20% dos casos de agregação por EDTA. Neste contexto, o uso do anticoagulante sulfato de magnésio tem sido uma ótima opção nas rotinas laboratoriais tendo em vista seu potente efeito antiagregante. Ressalta-se também uso da agitação mecânica por vórtex, ferramenta que tem se mostrado extremamente útil na desagregação das plaquetas. **Conclusão:** A despeito de ser um fenômeno *in vitro* e, portanto, assintomático, a pseudotrombocitopenia EDTA-dependente, se não for corretamente identificada, pode implicar em condutas por vezes deletérias aos pacientes, como transfusões desnecessárias, adiamento de cirurgias e de tratamentos específicos. Dentre os meios utilizados para detecção e prevenção desta condição estão a avaliação microscópica de sangue periférico, a coleta em anticoagulantes alternativos e a agitação em vórtex. Deve-se ter atenção redobrada para identificar casos com agregação em citrato de sódio.

187. RENDIMENTO DO EXAME DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTES INTERNADOS COM INFECÇÃO PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

Campos T, Gomes CF, Silva JC, Torres HFI, Carvalho NDT, Zambonato BP, Amaral SND, Weber CS, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O exame da medula óssea tem sido usado com certa frequência na elucidação diagnóstica de citopenias, febre persistente sem foco e infecções oportunistas em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Porém, seu papel como ferramenta diagnóstica é controverso. O presente estudo tem como objetivo avaliar o rendimento do exame de medula óssea como método diagnóstico em pacientes internados em enfermaria com infecção pelo HIV no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo em que foram analisados os resultados de 74 exames de medula óssea realizados em pacientes com infecção pelo HIV entre 1 de julho de 2008 e 30 de junho de 2016 no HCPA. Dentre as variáveis foram analisados os parâmetros hematológicos, o valor de CD4, as alterações morfológicas na medula óssea, a microbiologia e a infiltração por neoplasia. **Resultados:** Dos 74 pacientes, 40 eram do sexo masculino e 34 do feminino. A média de idade foi 40 anos (0,6-72) e 62% eram brancos. A principal indicação para o exame foi citopenias (86%), sendo que 61% apresentavam pancitopenia. Com relação ao tratamento, 66% dos pacientes usavam terapia antirretroviral; porém, apenas 56% eram aderentes; 97% tinham contagem recente de CD4, com mediana de 50 cels/mm³ (2-764 cels/mm³). Foram realizados 71 aspirados de medula óssea e, destes, 81% foram considerados adequados. A biópsia de medula óssea ocorreu em 70 pacientes, com amostra adequada em 65. A maioria dos pacientes (67%) apresentou alterações secundárias ao HIV (displasias, plasmocitose). Quatro receberam o diagnóstico de infiltração por neoplasia — um por sarcoma de Kaposi, dois por leucemia e um por linfoma. Nove apresentaram micobactérias na cultura, mas destes, 67% já tinham tal diagnóstico e estavam tratando. Cinco apresentaram fungos (*Histoplasma capsulatum*), mas apenas um não tinha o fungo identificado em outro tecido. Do total de exames realizados, em 10 (13%) foi possível o estabelecimento de um diagnóstico específico através do exame da medula óssea que mudou a conduta em relação ao tratamento do paciente. **Discussão:** Febre é um sinal frequente em pacientes HIV positivo internados. Algumas vezes o foco infeccioso não é identificado, o que gera a necessidade de investigação da medula óssea. Porém, na maioria dos casos dessa amostra, a presença de cultura positiva na medula óssea pouco modificou a conduta, visto que os pacientes já tinham identificado o micro-organismo vinham em tratamento. Quanto às citopenias, a grande maioria era decorrente da própria infecção pelo HIV ou do quadro infeccioso vigente. Porém, nos pacientes que não apresentavam infecção concomitante, o exame foi útil na identificação de neoplasias. **Conclusão:** No grupo analisado, o exame da medula óssea apresentou um rendimento diagnóstico de 13%. Este resultado é inferior ao encontrado em outros estudos, nos quais o rendimento é de aproximadamente 30%. Isso nos leva a inferir que

a indicação dos exames tenha sido inadequada, gerando desconforto desnecessário ao paciente e onerando o sistema de saúde. Entretanto, acreditamos que sejam necessários estudos prospectivos subsequentes, com uma amostra maior para melhor análise do real valor do exame de medula óssea como ferramenta diagnóstica em pacientes com infecção pelo HIV.

188. MIELOFTISE POR ADENOCARCINOMA GÁSTRICO: RELATO DE CASO

Nishimoto AR^{a,b}, Beletato CK^{a,b}, Beletato TM^a, Oliveira GE^a, Tatibana GKI^a, Freitas EV^a, Pequeno MEC^a, Bressa RC^{a,b}, Bressa JAN^{a,b}

^a Universidade do Oeste Paulista (UNOSTE), Presidente Prudente, SP, Brasil

^b Serviço de Hemoterapia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil

Introdução: Mielofitose representa a falha da medula óssea devido à substituição do tecido hematopoiético por tecido anormal, levando à destruição de precursores sanguíneos e seu estroma, comum em carcinomas metastáticos (p. ex., câncer de pulmão, mama, estômago e próstata), tendo como resultado a eritropoiese extramedular, tipicamente no baço, o que leva à liberação de células sanguíneas prematuras na circulação e diferentes graus de citopenia, bem como reação leucoeritroblástica, definida pela presença de um eritoblasto para cada cem leucócitos em dois ou mais hemogramas. **Materiais e métodos:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso com revisão bibliográfica em bancos de dados (Cochrane, PubMed). **Resultados:** JAAS, 47 anos, masculino, pintor, casado, natural de Mirante de Paranapanema (SP), procedente de Teodoro Sampaio. Procurou o pronto-socorro com queixa de dor lombar de forte intensidade e icterícia há aproximadamente 15 dias, sem queixas gastrointestinais e urinárias. Negava outras comorbidades ou uso prévio de medicações. Ao exame em regular estado geral, descorado 2+/4+, hidratado, afebril, icterício 2+/4+, Giordano negativo. A investigação complementar evidenciou queda dos níveis hematimétricos (Hb 5 e Ht 17, VCM 87,3, RDW 16,7), plaquetopenia (16K/UL), aumento de bilirrubinas as custas de indireta (2,2 mg/dL), aumento de DHL (4733 U/L) e linfonodomegalias em tomografia computadorizada de abdômen superior. Realizado transfusões sequenciais, sem incremento significativo. Evoluiu com piora do quadro clínico e laboratorial. Com Coombs direto positivo numa segunda amostragem foi optado por imunossupressão com corticoterapia, mas sem melhora. Biópsia de medula óssea evidenciou metástase por adenocarcinoma com perfil imuno-histoquímico sem conclusão quanto ao sítio primário. Esofagogastroduodenoscopia (EDA) apresentou lesão vegetante, de bordos elevados e indefinidos, friável e sangrante em região de pequena curvatura – BOORMANN III. **Discussão:** Mielofitose ocorre mais comumente em estágios avançados de carcinoma, e pode apresentar-se com reação leucoeritroblástica evidenciando hemácias nucleadas ou em forma de lágrima, macroplaquetas e leucócitos imaturos em sangue periférico, com ou sem anemia. Tendo em vista que a mielofitose é uma forma de fibrose que ocorre secundariamente por células não hematopoiéticas ou patogênicas, a medula óssea torna-se infiltrada por colágeno e reticulina. A presença de reação leucoeritroblástica é de grande valia para alterações na eritropoiese ou como sinal para investigação de doença maligna, como no presente caso, onde o mesmo apresentava-se com queda dos níveis hematimétricos às custas de anemia hemolítica e plaquetopenia. Embora a concomitância dessas duas entidades possa estar presente ao diagnóstico, sua etiologia não está totalmente elucidada, acredita-se que a lesão endotelial e alterações plaquetárias podem se dar como consequência de liberação de citocinas e mucina pelo adenocarcinoma, provocando, portanto, hemólise microangiopática. **Conclusão:** Neoplasias com metástase para medula óssea estão associadas com reação leucoeritroblástica na maioria dos casos. A mielofibrose secundária, deve-se à implantação ou invasão da medula óssea por células cancerosas. A eritropoiese ineficaz leva ao surgimento de células imaturas e com características distintas em sangue periférico.

189. A INFLUÊNCIA DA HEPICIDINA NO METABOLISMO DO FERRO DE INDIVÍDUOS PORTADORES DO VÍRUS HIV-1

Reichert CO^a, Cunha J^a, Levy D^b, Maselli LMF^b, Moraes ACR^a, Bydlowski SP^b, Spada C^a

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

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

Objetivos: O controle da absorção, circulação e armazenamento do ferro no organismo são regulados pela proteína hepcidina, que é sintetizada no

fígado e codificada pelo gene HAMP. Diferentes estudos têm sugerido que os estoques de ferro celular podem influenciar no curso e progressão da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana tipo-1 (HIV-1), uma vez que o vírus utiliza o ferro como cofactor para várias etapas da replicação e maturação viral. Nesse contexto, analisamos a influência da hepcidina no metabolismo do ferro de 199 indivíduos portadores do HIV-1 em diferentes regimes de tratamento antirretroviral (ART). **Materiais e métodos:** Foram convidados a participar deste estudo randômico um total de 199 indivíduos soropositivos, que foram divididos em 3 grupos: ART-naive = 47, INTR (inibidor nucleosídeo de transcriptase reversa) = 56 e IP (inibidor de protease) = 96 indivíduos. As concentrações de ferro, capacidade total de ligação ao ferro (TIBC), ferritina, saturação de transferrina foram analisados pelo sistema automatizado ADVIA-2400. A concentração sérica de hepcidina foi determinada pelo método de ELISA (ELISA-Hepc®; CEB979Hu 96 Tests). A determinação dos parâmetros hematológicos foi realizada em processo automatizado ABX Pentra DF 120. A proteína C reativa (PCR) foi determinada por turbidimetria. A análise de dados foi realizada no programa SPSS 17.0 para Windows, aplicando os testes de ANOVA de uma via e a correlação Pearson. **Resultados:** O grupo ART-naive apresentou a menor concentração de ferro, com uma média de $75 \pm 27 \mu\text{g/dL}$, quando comparado aos grupos INTR (82 ± 35) e IP (88 ± 40) ($p < 0,05$). A concentração de média de ferritina foi de $138 \pm 136 \text{ ng/dL}$ no grupo ART-naive, $128 \pm 115 \text{ ng/dL}$ no grupo INTR e de $142 \pm 147 \text{ ng/dL}$ no grupo IP ($p < 0,05$). A saturação de transferrina foi de $24 \pm 13\%$ no grupo ART-naive, $24 \pm 10\%$ no grupo INTR e $29 \pm 15\%$ no grupo IP ($p < 0,05$). As concentrações séricas de hepcidina foram inferiores no grupo ART-naive ($274 \pm 60 \mu\text{g/L}$), quando comparados aos demais grupos, INTR ($396 \pm 86 \mu\text{g/L}$) e IP ($395 \pm 130 \mu\text{g/L}$) ($p < 0,05$). Encontramos uma correlação entre a concentração sérica de hepcidina e saturação de transferrina sérica ($r = 0,349$; $p = 0,016$), PCR ($r = 0,316$; $p = 0,030$), e o número de linfócitos ($r = 0,289$; $p = 0,042$). O teor de hemoglobina ($< 12 \text{ g/L}$) foi encontrado em 20% dos indivíduos HIV-1. **Discussão:** Os distúrbios do metabolismo de ferro têm sido associados como preditores de progressão e de mortalidade em indivíduos soropositivos para o HIV-1, pois facilita o aparecimento de coinfecções, diminui a resposta imune inata e auxilia na perda de células T CD4+. Podemos observar que no grupo ART-naive a concentração de ferro e de ferritina foi inferior aos demais grupos HIV-1, este fato pode ser explicado pela utilização do ferro intracelular para a replicação viral. Quando aumenta a concentração plasmática de hepcidina, ocorre diminuição da absorção e mobilização dos estoques de ferro, dificultando a eritropoiese com desenvolvimento da anemia de doença crônica (ADC), que foi encontrada em 40 pacientes HIV-1. Durante o desenvolvimento da cronicidade da AIDS, podemos observar um aumento na concentração sérica de hepcidina. Esse fato pode ser atribuído à produção de citocinas inflamatórias que estimulam a síntese hepática de hepcidina. **Conclusão:** Concentrações elevadas de hepcidina em indivíduos HIV-1 favorece o desenvolvimento de ADC, alterando os marcadores do metabolismo do ferro, trazendo prejuízos ao organismo e estilo de vida dessas pessoas.

190. HISTIOCITOSE DE LANGERHANS E ERDHEIM-CHESTER, A ASSOCIAÇÃO ENTRE AS DESORDENS

Albuquerque J, Dalcolmo S, Madureira EL, Urago K, Goveia LMC, Machado LV, Barbosa PS, Valviesse V, Milito C, Azambuja D

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Discutir sobre a associação entre os subtipos de histiocitose comparando o relato de um paciente de nossa instituição com a literatura. **Materiais e métodos:** Relato de caso de um paciente com associação entre histiocitose de Langerhans e Erdheim-Chester, incluindo apresentação clínica e aspectos imuno-histopatológicos. **Resultado:** Histiocitoses são doenças raras caracterizadas pelo acúmulo de macrófagos, células dendríticas e células derivadas de monócitos em diversos tecidos e órgãos. Classificada em cinco grupos, a histiocitose de células de Langerhans e a doença de Erdheim-Chester são as principais representantes do grupo “L” Langerhans. Estima-se incidência anual de $1/10^6$ casos de LCH e existem menos de 500 casos descritos de ECD na literatura. **Relato de caso:** Paciente de 80 anos, ex-tabagista, múltiplas comorbidades, internado no HUCFF para investigação de dispneia progressiva, emagrecimento de 15 kg, hiporexia e rash maculopapular difuso, principalmente no abdome. Realizou TC de tórax, que evidenciou espessamento dos septos interlobulares difuso em ambos pulmões, com infiltrado micronodular difuso de disseminação perilinfática e linfonodomegalias paratraqueais à direita. Cintilografia óssea com hiper-captação difusa e acentuada em terços distais de fêmures. Durante a in-

investigação, foi submetido à biópsia de pele com quadro histológico de histiocitose de Langerhans (S100, CD1a e CD207 positivos nas células de interesse). Como as lesões pulmonares não eram características da doença, foi decidido pela biópsia pulmonar que evidenciou fibrose associada à presença de ocasionais histiócitos xantomatosos, raramente multinucleados e redução do componente alveolar, esses com frequentes histiócitos intra-alveolares com marcação para CD68 e CD163 e negativos para CD1a e CD207, caracterizando ECD. Paciente vinha em uso de corticoide, porém, antes de iniciar tratamento específico evoluiu a óbito por choque séptico.

Discussão: Erdheim-Chester é uma doença com agressividade variável. A maioria dos pacientes tem entre 40 e 70 anos, com frequência 3 vezes maior em homens que mulheres. Pode ocorrer em associação com LCH em até 20% dos casos, inclusive na mesma lesão ou órgão, sendo importante destacar a sobreposição de algumas características clínicas. O acometimento ósseo é mais frequente em ECD (95%) e com padrão diferente da LCH, geralmente acometendo os ossos longos distais. O acometimento pulmonar pode existir em até metade dos casos, sendo o espessamento de septos interlobulares e opacidades em vidro fosco ou centrolobulares o padrão da ECD, enquanto na LCH ocorrem alterações nodulares e císticas nos lobos superiores e médio. A alteração cutânea no ECD mais comum são os xantelasmias, enquanto na LCH são máculas eritematosas desca-mativas. **Conclusão:** O diagnóstico é feito pela identificação de padrão histopatológicos específicos associado a características clínicas e radiológicas. No caso em questão, o paciente apresentava lesões cutâneas mais característica de LCH, com biópsia com marcação concordante com diagnóstico e acometimento pulmonar mais sugestivo de ECD, assim como histopatologia concordante, o que demonstra associação das lesões.

191. CARACTERÍSTICAS E MEDIDAS DE CONTROLE DA AQUISIÇÃO DE ENTEROBACTÉRIAS RESISTENTES A CARBAPENÊMICOS EM PACIENTES NEUTROPÊNICOS EM ENFERMARIA DE ONCO-HEMATOLOGIA DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO

Ferreira FA, Hayakawa GGY, Pagnano KBB, Paula EV, Ozelo MC, Duarte BKL

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: Enterobactérias resistentes a carbapenêmicos (ERC) são um grupo de bactérias cuja incidência vem aumentando nos últimos anos. Pacientes onco-hematológicos são mais vulneráveis a essas bactérias em função de fatores como: internação prolongada, neutropenia grave e mucosite. Nesse cenário, o presente trabalho visa a caracterização de um surto, as medidas de controle empregadas e o impacto prognóstico da aquisição desses patógenos. **Métodos:** Avaliamos registros médicos em prontuário de 20 doentes apenas colonizados e 20 doentes infectados por ERC (com análise de mortalidade global, mediana de idade e neutropenia à época do diagnóstico de colonização ou infecção). Esses 40 doentes permaneceram internados entre 2014 e 2017 na enfermaria de onco-hematologia do Hospital das Clínicas da Unicamp. **Resultados:** Em relação aos colonizados por ERC, a mediana de idade foi de 45 anos, 50% deles a época do diagnóstico de colonização tinham < 500 neutrófilos/mm³, 60% deles indo a óbito em até 2 anos após o diagnóstico da colonização (principais causas de morte: choque séptico refratário sem microrganismo identificável, recidiva ou refratariedade de doença hematológica de base). Esse grupo tinha 10 pacientes com LMA. Em relação aos infectados por ERC, a mediana de idade foi de 55 anos, 40% deles tendo a infecção por ERC sem colonização prévia, 70% deles com neutrófilos < 500/mm³ à época do diagnóstico, identificação de infecção 8-10 dias após início da quimioterapia, mortalidade global 2 anos após o diagnóstico de infecção de 100% (principais causas de morte: choque refratário por ERC e recidiva ou refratariedade da doença de base). Nesse grupo havia 9 pacientes com LMA. A maior parte desses episódios se deu num surto identificado no 1º trimestre de 2017, quando a incidência de aquisição de ERC saltou de uma média de 5 (média no período de 2014 – 1º semestre 2016) para 20,8 casos/mil pacientes-dia. A adoção de medidas simples, como internação em quarto de leito único para pacientes submetidos à quimioterapia intensiva, independente da colonização prévia por ERC, descontaminação de trato gastrointestinal com gentamicina e reforço de medidas de higiene, resultaram na redução da incidência de aquisição de ERC para 2,8/1000 pacientes-dia no 2º trimestre de 2017. No mesmo período houve redução da mortalidade de indução em LMA de 3,4 para 14,3%. **Discussão:** A colonização e a infecção por ERC aumentaram a mortalidade em pacientes neutropênicos. É importante notar que a mortalidade global desses pacientes não decorreu apenas da infecção por ERC, o

que sugere que a aquisição deste patógeno exerce um impacto prognóstico negativo por meio de outros mecanismos (principalmente comprometimento da performance status e atraso no tratamento). Outra hipótese é que os colonizados por ERC tenham tido alteração da sua microbiota, causando infecções por outros patógenos multiresistentes ou mesmo por ERCs que não tenham sido diagnosticadas em hemoculturas. Apesar disso, o emprego de medidas relativamente simples e de baixo custo foi de grande eficácia, com impacto, inclusive sobre a mortalidade destes pacientes. **Conclusão:** A aquisição de ERC aumenta a morbimortalidade de pacientes hematológicos. A adoção de medidas simples pode controlar a incidência e reverter a morbimortalidade associada à aquisição dessas bactérias.

192. PROCESSOS LINFOPROLIFERATIVOS: UMA ANÁLISE DE 261 CASOS A PARTIR DE EXAMES IMUNO-HISTOQUÍMICOS

Baller EA, Netto MRM, Koehler J, Lopes L, Lirani W, Carneiro FH, Grando ILL, Mamadi LV

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

Objetivos: Analisar a frequência de processos linfoproliferativos reacionais e neoplásicos em um serviço de anatomia patológica localizado na cidade de Ponta Grossa (PR). **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal de prevalência. Foram selecionados todos os laudos de imuno-histoquímica com diagnóstico de processo linfoproliferativo no período de 2002 a 2012. Estes foram divididos em reacionais, linfomas de Hodgkin (LH) e linfomas não Hodgkin (LNH). A análise estatística consistiu na estimação das frequências relativa e absoluta das três categorias. **Resultados:** Do total de 261 laudos incluídos no estudo, 65,9% foram de LNH, 12,3% de LH; e 21,8% de reacionais. O linfoma difuso de grandes células B foi o subtipo de LNH mais frequente, representando 57% dos casos, seguido do linfoma folicular, com 8,7%. Dos LH, o subtipo esclerose nodular foi o dominante, responsável por 43,7% dos diagnósticos. Em relação aos processos reacionais, 83,6% dos casos foram de hiperplasia linfóide, dos quais 44,2% eram do padrão folicular. **Discussão:** Os distúrbios linfoproliferativos podem ser reacionais ou neoplásicos e a diferenciação entre estes muitas vezes é complexa, sendo a imuno-histoquímica uma ferramenta essencial na avaliação. Os padrões de incidência não são uniformes nas populações, sobretudo dos processos linfóides neoplásicos, justificando a realização de estudos regionais. **Conclusão:** No presente estudo, os processos malignos foram as proliferações linfóides mais frequentes, com predominância dos LNH. A frequência dos padrões de processos linfoproliferativos na região estudada foi semelhante à descrita na literatura.

193. MON-TEMP: DISPOSITIVO DE MONITORIZAÇÃO CONTÍNUA DE TEMPERATURA – VALIDAÇÃO NA DETECÇÃO PRECOCE DA NEUTROPENIA FEBRIL – DADOS PRELIMINARES DE ESTUDO PROSPECTIVO

Garnica M^{a,b}, Peixoto AJ^a, Ouwina RFSC^a, Valentim MR^b, Maiolino A^a, Portugal R^a

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Complexo Hospitalar de Niterói (CHN), Niterói, RJ, Brasil

Introdução: O tempo entre a febre e o início de antimicrobiano é um fator determinante no desfecho na neutropenia febril (NF). Começo tardio, considerado como tempo superior a 60 minutos, acarreta maiores taxas de mortalidade e eventos mais graves. Protocolos de início de terapia empírica imediata estão bem consolidados, porém poucas alternativas estão disponíveis para antecipar ou prever a detecção da febre. Nesse estudo, desenvolvemos e iniciamos a validação de um dispositivo de monitorização contínua de temperatura (Mon-TEMP) com o intuito de antecipar a detecção da febre e, por consequência, diminuir o tempo de início do antimicrobiano em pacientes neutropênicos febris. **Métodos:** Em parceria com a COPPE – UFRJ, desenvolvemos um dispositivo portátil (100 g) sem fio, de monitorização de temperatura de superfície de uso individual que emite dados a uma central de captação. A calibração foi feita a partir de termômetros digitais de uso clínico, e o tempo entre aferições de 15 minutos. Para a validação do Mon-TEMP na NF, iniciamos um estudo prospectivo com pacientes submetidos a transplante de medula autóloga (Auto-TMO) no período neutropênico. Neutropenia foi definida como granulócitos < 500 células/mm³ e febre como temperatura axilar de 38°C. Os dados pelo Mon-TEMP são comparados à curva de temperatura gerada pelo método padrão (protocolo institucional com aferição de temperatura axilar a cada 4 horas com termômetro digital). Para não haver mudança de conduta, a monitorização

pelo Mon-TEMP é cega até a identificação de febre pelo método padrão. Esse estudo foi aprovado pelo CEP. **Resultados preliminares:** Iniciamos o estudo com a inclusão de um paciente masculino, 56 anos, com diagnóstico de linfoma não Hodgkin em recaída, submetido a auto-TMO com regime de condicionamento BEAM. Após a assinatura do TCLE, o Mon-TEMP foi instalado no seu braço por meio de uma braçadeira e o seu sensor colocado na axila do paciente. A monitorização foi realizada do D-3 ao D+3 em relação ao D-zero (infusão do TMO). A descontinuação da monitorização ocorreu quando houve documentação de febre pelo método padrão. Na comparação das curvas de temperatura, o Mon-TEMP detectou febre 114 minutos antes do método padrão. O dispositivo aferiu seis medidas de febre antes da primeira medida febril pelo padrão, e também documentou uma subida gradual e progressiva de temperatura 5 horas antes da documentação da febre. Essa subida gradual poderia ser usada como predição de febre. O paciente não reportou desconforto ou evento adverso relacionado à monitorização e foi hábil para instalar, retirar e reinstalar o dispositivo antes e após o banho diário. **Conclusão:** Dados preliminares sugerem que o Mon-TEMP é capaz de antecipar e possivelmente prever a detecção de febre em pacientes neutropênicos.

194. APLICAÇÃO DO LACTATO SÉRICO COMO MARCADOR DE GRAVIDADE NA NEUTROPENIA FEBRIL DURANTE O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Oliveira MA^a, Marcal AJ^a, Akamine FM^a, Sanguedo L^b, Vieira GM^b, Damasceno M^b, Rangel LC^b, Maiolino A^a, Garnica M^a

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil
^b Complexo Hospitalar de Niterói (CHN), Niterói, RJ, Brasil

Introdução: O lactato sérico é um marcador precoce de sépsis grave e mortalidade, sendo usado amplamente em pacientes críticos. No contexto da neutropenia febril (NF), poucos estudos validaram esse marcador. Neste estudo, avaliamos a correlação entre o lactato sérico e o desenvolvimento de complicações durante a neutropenia febril de pacientes submetidos ao transplante de células-tronco hematopoieticas (TMO). **Metodologia:** Coorte de pacientes submetidos a TMO em único centro. As amostras de lactato sérico analisadas foram: a obtida na febre inicial (LactNF) e a mais alta da internação (LactHigh). O LactNF foi categorizado pelo valor de referência do kit > 18 mg/dL e pela referência na sépsis > 20 mg/dL. TMO autólogo (AutoTMO) e alogênico (AloTMO) foram analisados separadamente. Consideramos os seguintes desfechos: bacteremia, transferência para centro de terapia intensiva (CTI), tempo de internação e mortalidade global durante a fase neutropênica do TMO. Testes estatísticos utilizados: qui-quadrado, exato de Fisher, Mann-Whitney, correlação de Spearman, Curva ROC. Significância estatística: p = 0,05. **Resultados:** Foram analisados 77 pacientes, com mediana de idade de 57 anos (variando de 20-72 anos), sendo 61 (79%) e 16 (21%) AutoTMO e AloTMO, respectivamente. A mediana do LactNF foi 10 mg/dL (variando de 1,7-53) e 11,8 (3,9-46) em AutoTMO e AloTMO, respectivamente. LactNF >18 e > 20 mg/dL ocorreu em 13 (8%) e 7 (12%) dos casos dos AutoTMO e em 5 (31%) e 5 (31%) nos AloTMO. Não encontramos associação estatisticamente significativa do LactNF > 18 ou > 20 mg/dL para os desfechos: bacteremias, CTI, tempo de internação ou mortalidade, tanto entre AutoTMO quanto AloTMO. A mediana do LactHigh foi 12,7 mg/dL (variando de 1,7-53) e 20,4 (11-135) em AutoTMO e AloTMO. Houve correlação entre LactHigh e o LactNF (p < 0,01) e com a transferência para CTI (p = 0,01). Pela curva ROC, o LactHigh obteve uma área de 0,77 (IC95% 0,64-0,89) para prever transferência para CTI. Não encontramos correlação do LactHigh com os demais desfechos. **Conclusão:** O lactato sérico do momento da neutropenia febril não foi preditor de complicações ou mortalidade em pacientes submetidos a AutoTMO ou AloTMO. No entanto, o lactato mais alto teve significativa correlação com transferência para CTI em AutoTMO.

195. CORRELATION BETWEEN POLYMORPHISMS IN GENES OF ANTIOXIDANT ENZYMES AND LEVELS OF C3 AND C4 IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS FROM MANAUS-BRAZIL

Oliveira MAA^a, Lima ES^a, Lima DSN^b, Passos LF^b, Goncalves MS^c, Neto JPM^a

^a Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil

^b Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brazil

^c Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brazil

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory autoimmune disease. Formation of immune complexes leads to multisystem disorders. Although the etiology of the disease has not yet been fully elucidated, it's understood that oxidative stress can cause tissue and molecular damage. Studies demonstrate that polymorphic genes can predispose to disease, allowing environmental factors to trigger immunopathologic responses in these patients. The aim of this investigation was to correlate the polymorphisms glutathione s-transferase M1^{null}, T1^{null}, GSTP1^{mut1} (Ile05Val) GSTP1^{mut2} (442-16C>T) and superoxide dismutase SOD^{mut}(Ala16Val) with C3 and C4 complement serum levels. Only women were recruited, 151 patients and 139 healthy subjects. M1 and T1 genes were determined by multiplex-PCR. SNPs genotypes were investigated by real-time PCR, probes used were: P1 rs1695 and rs1871042, and SOD rs4880. Significant results were observed analyzing patients with more than one polymorphism. Levels of C3 were higher in carriers of the T^{null} and M^{null} deletions along with the SNPs compared to wild type individuals (GSTT^{wt}/SOD^{wt} vs. GSTT^{null}/SOD^{mut}, p = 0.0166), (GSTT^{wt}/GSTP1^{wt} vs. GSTT^{null}/GSTP1^{mut1}, p = 0.0230), (GSTT^{wt}/GSTP1^{wt} vs. GSTT^{null}/GSTP1^{mut2}, p = 0.0414) and SOD^{wt}/GSTP1^{wt} vs. SOD^{mut}/GSTP1^{mut1} (p = 0.0207). Higher serum levels of C4 were observed in individuals carrying the double deletion of GST genes compared to wild type individuals (p = 0.0059) and (GSTT^{wt}/GSTP1^{wt} vs. GSTT^{null}/GSTP1^{mut1}, p = 0.0319). Several works have demonstrated the mechanism of tissue damage in patients with lupus to develop immune complex complement activation. Otherwise, studies show that this same system protects against clinical manifestations of the disease. Our results demonstrate that the presence of these polymorphisms modulates the pathogenic or protective mechanisms. We understand that the components C3 and C4 when elevated have a positive correlation for predisposition to SLE. Our results show negative effect mainly in homozygous SNPs in the patients. Interestingly, it works as a receptor protector for the C3b fragment, since when at decreased levels they correlate with the onset of SLE for the reduction of clearance of the immune complexes.

196. DIAGNÓSTICO DE HISTIOCILOSE DAS CÉLULAS DE LANGERHANS EM PACIENTE ADULTO – DISCUSSÃO E RELATO DE CASO

Carvalho NDT, Silva JC, Campos T, Gomes CF, Torres HFI, Catelli DH, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Descrever o caso de um paciente masculino com diagnóstico de histiocitose das células de Langerhans na idade adulta, e os estudos disponíveis. **Relato:** Paciente masculino, 28 anos, vinha em acompanhamento no serviço de genética para avaliação de ataxia. Investigação com exames de imagem demonstrou lesões ovoides osteolíticas na calota craniana, com captação na cintilografia óssea. Aos 20 anos, iniciou com dificuldades para realizar atividades corriqueiras, apresentando progressão lenta dos sintomas com piora da marcha, disartria e ataxia de membros superiores. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, lúcido, com alguns delírios paranoides, fala arrastada, disartria, marcha atáxica, nistagmo horizontal e vertical e lesões descamativas eritematosas em região parietal esquerda e face. Sem alteração mímica facial, força preservada, tônus e trofismo adequados, reflexos presentes e simétricos. Durante a investigação no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, realizou exames de imagem com tomografia de tórax: opacidades centrolobulares mal-definidas associadas a múltiplos pequenos espaços aéreos císticos distribuídos difusamente no parênquima pulmonar, mais acentuadamente nos campos superiores; ressonância magnética de crânio: lesão nodular na região frontal esquerda, alteração de sinal da fossa posterior, espessamento do túber cinéreo e presumível ausência de neuro-hipófise; ecografia de abdome total: fígado heterogêneo, aumento ecogenidade, sugestivo esteatose. RX de membros superiores e inferiores, assim como, bacia, sem alterações. Optado pela realização de biópsia da lesão do osso frontal esquerdo, a qual apresentou infiltrado celular histiocítico difuso com eosinófilos em tecido ósseo e conjuntivo, imuno-histoquímica com os seguintes marcadores positivos: CD1 A+, S100+, CD68+ e Ki67 de 15%, compatível com o diagnóstico de histiocitose das células de Langerhans. **Discussão:** A histiocitose das células de Langerhans é uma doença rara, de bom prognóstico, com sobrevida aproximada de 90% mesmo nos pacientes estratificados como alto risco, ou seja, com acometimento

timento sistêmico ou multifocal. Apresenta pior prognóstico quando ocorre a progressão do quadro nos primeiros 12 meses de tratamento. Estudos em adultos são limitados a relatos e séries de casos, que demonstraram que a associação de vimblastina com prednisona, em adultos, mostrou-se com alta toxicidade e baixa eficácia. A literatura recomenda citarabina 100 mg/m² dose, 5 dias, por 12 meses, como tratamento de escolha para os casos de histiocitose das células de Langerhans multifocal. O paciente vem realizando esta modalidade terapêutica, com boa evolução clínica.

197. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E DESFECHO DA SEPSE EM PACIENTES ONCO-HEMATOLÓGICOS COM LEUCEMIAS E LINFOMAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Costa RR^a, Albuquerque AO^b, Teixeira BL^a, Freitas CMG^a, Oliveira JG^a, Lima LP^b, Fernandes MMM^a, Oliveira SR^a, Filho VBS^a, Bruno MLM^a

^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: Apesar dos avanços sobre o conhecimento da fisiopatologia e da terapêutica atualmente empregada, a sepsé continua sendo um desafio, com grande impacto econômico e social, devido à alta taxa de mortalidade e aos altos custos para os sistemas de saúde. Oncopatologias, como leucemias e linfomas, compõem fatores intrínsecos predisponentes à infecção. Nas últimas décadas, as infecções vêm se apresentando como primeira causa de morte em pacientes com oncopatologias, especialmente aqueles com neutropenia prolongada, já que o risco de infecção tem uma relação inversamente proporcional à contagem de neutrófilos e aumenta de acordo com o período de neutropenia. **Objetivo:** Analisar as produções científicas disponíveis nas bases de dados SciELO e LILACS sobre as características epidemiológicas e desfecho da sepsé em pacientes com leucemias e linfomas. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo sobre as características epidemiológicas, clínicas e desfecho da sepsé em pacientes com leucemias e linfomas. A amostra foi composta de uma revisão bibliográfica nas bases de dados LILACS e SciELO, nos últimos 10 anos. No qual foi reunido 3 artigos nacionais com descritores de Sepsé e leucemia ou linfoma. Em seguida, foi feito um quadro com os principais dados dos artigos selecionados (ano, amostra, oncopatologia, sepsé etc.). A partir desses dados, foi realizada uma análise estatística por meio dos testes ANOVA e qui-quadrado. **Resultados:** Como resultado, tivemos a presença de três estudos relacionando à associação entre leucemias ou linfomas e sepsé. A aplicação dos o teste qui-quadrado e ANOVA possibilitaram relacionar as amostras estudadas, assim como analisar a presença de sepsé nesses pacientes e seu desfecho. Assim, comparando as amostras, ao se aplicar os testes estatísticos, foi identificado que p-valor foi menor que 0,001, comprovando uma relação entre as variáveis leucemia ou linfoma, sepsé e óbito. Nessa relação, foi percebido um aumento de 87,6% de sepsé de 2007 para 2015, assim como uma relação direta e crescente entre pacientes portadores de leucemias e linfomas que adquiriram sepsé e tinha o óbito como principal desfecho, 47,65% dos casos (2015). **Conclusão:** Acredita-se que os dados verificados nessa pesquisa estão subestimados devido ao baixo registro de óbitos relacionados à sepsé e reduzida quantidade de estudos multicêntricos relacionando a sepsé a outras patologias de base. Porém, apesar de uma amostra pequena, já podemos demonstrar dados relevantes quanto a incidência e mortalidade por sepsé. Faz-se necessário ampliar estudos na área para se buscar dados mais fidedignos a realidade e, a partir disso, aplicar medidas para diminuir essa correlação entre mortalidade, sepsé e onco-hematologia.

198. DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN MULTISSISTÊMICA: RELATO DE CASO

Ventura FAMF, Caetano LS, Campos DB, Frana KAN, Rodrigues MIA, Filho WAF, Moraes MMM, Lopes VEGQ, Coutinho PGC, Botelho LFB

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: O estudo relata uma forma rara de proliferação histiocitária, a doença de Rosai-Dorfman (DRD). **Material e métodos:** Este trabalho é um estudo de caso do tipo observacional descritivo, realizado a partir da análise do seguimento clínico do paciente, exames laboratoriais e de imagem documentados em seu prontuário. **Resultados:** J.A.S., 52 anos,

masculino, há 5 anos apresentou quadro de epistaxes recorrentes, anemia e obstrução nasal total, associadas a linfadenomegalias submandibulares e cervicais, indolores à palpação, com perda de 17 kg, sem febre. Há 1 ano, apresentou dificuldade de deambulação e paresia de membro inferior direito. Ao exame físico, BEG, adenomegalias cervicais, sendo a maior à direita (7 cm), uma adenomegalia axilar direita (5 cm) e outra supraclavicular (3 cm), todas móveis, indolores e de consistência fibrótica, sem visceromegalias. Na EPS, albumina (2,37 g/dL); gamaglobulina policlonal (2,61 g/dL). À análise do hemograma, Hb: 10,2 g/dL; Lt: 8.360/mm³; segmentados: 92%. Aos exames de imagem, tumoração em vértebras lombossacrais. Realizou-se biópsia da tumoração óssea e do linfonodo cervical à direita, que mostrou proliferação de células com características histiocitárias, cuja imuno-histoquímica revelou expressão difusa para a proteína S-100 e positividade para CD163, concluindo-se tratar de histiócitos. Com isso, chegou-se ao diagnóstico de DRD. Durante a investigação, visto a possibilidade de doença linfoproliferativa, foi solicitado PET-CT. Após os resultados dos exames de imagem, iniciou-se corticoterapia (prednisona 1,5 mg/kg/dia). Verificou-se resposta terapêutica satisfatória em 2 meses, com desobstrução e retorno da respiração nasal, redução progressiva das linfadenomegalias e retorno da força muscular em membro direito. Após um mês com corticoide, repetiu-se o hemograma, que mostrou: Hb: 12,2 g/dL; Lt: 13.130/mm³; segmentados: 86%. Entretanto, após 3 meses, o paciente evoluiu com DM, suspendendo o medicamento. O paciente foi mantido em observação clínica e, após 6 meses, apresentou recaída da doença em região paravertebral. Assim, iniciou-se esquema de metotrexato (30 mg/m²/semana) IM com 6-mercaptopurina (60 mg/m²/dia) VO, de uso contínuo, apresentando resposta terapêutica satisfatória até o momento. **Discussão:** A DRD é uma rara causa de linfadenomegalia, caracterizada por um curso benigno, porém com manifestações clínicas capazes de simular um processo maligno. A linfadenopatia cervical, bilateral, indolor e maciça é o sinal inicial mais sugestivo. O envolvimento extranodal pode ser encontrado em 30-40% dos casos. No PET-CT visualizou-se os processos proliferativos, permitindo detecção precisa dos locais acometidos antes mesmo que a anatomia fosse afetada. As possibilidades terapêuticas são: corticoterapia, quimioterapia, radioterapia e ressecção cirúrgica. Neste paciente, iniciou-se corticoide, obtendo boa resposta. Após suspensão do esteroide, por efeito colateral comum ao uso crônico, o paciente mostrou recaída da doença e, assim, foi iniciado um esquema de quimioterápicos com boa resposta até o momento. **Conclusão:** O caso relatado destaca-se por enfatizar o conhecimento das características clínicas e histológicas da DRD, permitindo um diagnóstico precoce, assim como destacar as inúmeras possibilidades terapêuticas da doença. Além disso, ressalta a possibilidade do PET-CT para a avaliação de doenças não só malignas, mas também benignas.

199. FATORES INFLUENCIANDO A DIFERENCIAÇÃO KAPPA:LAMBDA PELA CITOMETRIA DE FLUXO

Chereghini AT, Silva RG, Daniel DC, Millan NM, Sá J, Maekawa YH, Sandes AF, Goncalves MV

Setor de Citometria de Fluxo, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: No estudo de neoplasias de células B, a separação das imunoglobulinas de cadeia leve Kappa e Lambda de superfície na citometria de fluxo multiparamétrica (CMF) são de grande importância na determinação de clonalidade dos linfócitos B. Em alguns casos, essa separação não é clara mesmo em populações B policlonais normais e podemos usar recursos como a marcação citoplasmática dos antígenos ou a incubação das amostras a 37°C. A causa desta dificuldade metodológica, no entanto, é pouco esclarecida. **Objetivo:** Identificar fatores relacionados à condição clínica dos pacientes que dificultem a distinção kappa/lambda em linfócitos normais. **Metodologia:** Entre janeiro e junho de 2017, todos os 62 casos com necessidade de incubação ou marcação citoplasmática foram avaliados para a presença de quaisquer condições de saúde, especialmente afecções inflamatórias de qualquer natureza e comparados com 55 casos que não precisaram de complementação. Ainda, notamos empiricamente que pacientes HIV+ em geral apresentavam dificuldade de separação kappa/lambda e, então, levamos retrospectivamente todos os 60 casos HIV+ que realizaram imunofenotipagem entre 2013-2017 e comparamos com 90 testes realizados em HIV- nas mesmas datas. Foram descartados da análise os pacientes com doenças linfoproliferativas e presença de picos monoclonais. O teste qui-quadrado foi usado para comparação entre grupos. **Resultados:**

Entre janeiro e junho de 2017, 62 casos necessitaram de complementação. Destes, 18 (29%) apresentavam alguma doença de fundo inflamatório: 5 doenças autoimunes “reumatológicas”, 3 doenças hematológicas (1 aplasia uso ciclosporina, 1 SMD uso hipometilante, 1 LMC uso hidroxiureia), 2 HIV+, 2 anemias hemolíticas autoimunes, 2 HCV+, 2 CMV agudo, 1 EBV agudo e um câncer de colón em quimioterapia. Dentre 55 casos não incubados neste período, apenas 7 (13%) apresentavam algum tipo de doença de fundo inflamatório ($p = 0,03$). Surpreendentemente, pacientes HIV+ tiveram taxa de complementação muito maior que aqueles HIV- (HIV+ x HIV-: $50\% \times 4,5\%$, $p < 0,001$). Após a incubação ou uso de marcação intracitoplasmática, todos casos foram elucidados e concluídos como policlonais. **Discussão e conclusão:** Esses achados sugerem que pacientes portadores de doenças que apresentem algum fundo inflamatório possuem algum fator intrínseco — como por exemplo produção reacional de algum tipo de imunoglobulina ou uso medicamentos — que pode dificultar tecnicamente a identificação das cadeias leves de imunoglobulina de superfície pela citometria de fluxo. Por outro lado, na ausência de dados clínicos, o encontro desta dificuldade técnica pelo laboratorista pode ser um dado que justifique a investigação destas condições pelo clínico. Por fim, pacientes HIV+ apresentam alta taxa de necessidade de complementação, mas o mecanismo subjacente é desconhecido.

200. COMPLICAÇÕES INFECCIOSAS DURANTE O TRATAMENTO DE DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Costa RR^a, Albuquerque AO^b, Teixeira BL^a, Freitas CMG^a, Oliveira JG^a, Lima LP^b, Fernandes MMM^a, Oliveira SR^a, Filho VBS^a, Bruno MLM^a

^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: Nos últimos 50 anos, a infectologia vem se deparando com um crescente número de pacientes imunodeprimidos. Tal fato ocorre devido ao aumento da sobrevida da população, bem como o surgimento de inúmeras drogas imunodepressoras e imunomoduladoras para o controle e tratamento tanto de doenças autoimunes quanto oncológicas e hematológicas. Isso, por um lado, tem proporcionado novas perspectivas de cura e prognóstico aos pacientes, porém, vai de encontro com as altas taxas de infecções graves que acometem esses pacientes (MENDES, 2010). Por isso, nas últimas décadas as infecções vêm se apresentando como primeira causa de morte em pacientes onco-hematológicos, especialmente aqueles com neutropenia prolongada (BELLESSO et al., 2010). **Objetivo:** Analisar as produções científicas disponíveis nas bases de dados SCIELO, LILACS sobre as características epidemiológicas e desfecho da sepse em pacientes com leucemias e linfomas.

Metodologia: Trata-se de uma revisão bibliográfica de caráter descritivo sobre a correlação entre a imunossupressão decorrente de doenças onco-hematológicas e seus tratamentos e as complicações infecciosas. A amostra foi composta de uma revisão bibliográfica nas bases de dados LILACS e SciELO nos últimos 10 anos. Foram reunidos 5 artigos nacionais com descritores relacionados à infecção e complicações infecciosas (síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave, choque séptico) e leucemia ou linfoma. Em seguida, foi criado um quadro com os principais dados dos artigos selecionados (ano, amostra, oncopatologia, complicações infecciosas, etc.). **Resultados:** Foi observado que as complicações infecciosas em pacientes onco-hematológicos estavam relacionadas principalmente a fatores extrínsecos, como intervenções diagnósticas de recorrência (mielogramas, contagens de células CD34, hemogramas de rotina etc.), internação prolongada em unidades hematológicas, com a utilização de cateteres venosos centrais e periféricos para administração de drogas antineoplásicas, que levam a imunodeficiência por toxicidade hematológica, caminhando para a redução global das células sanguíneas (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005; OLIVEIRA et al, 2012). **Conclusão:** De acordo com a literatura estudada, conclui-se que os principais fatores relacionados à infecção em pacientes onco-hematológicos são as intervenções diagnósticas e o tratamento. Assim, com a finalidade de prevenir danos a esses pacientes e prejuízos associados aos cuidados decorrentes de processos ou estruturas do atendimento à saúde, faz-se necessário a constante atualização de protocolos específicos e medidas de prevenção à infecção relacionada à essa assistência, de forma a proporcionar qualidade e segurança nas ações, reduzindo riscos e danos associados a esses cuidados.

201. SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI: RELATO DE CASO

Xavier JLP^{a,b}, Kachinski SCD^b, Souza LVC^b, Cordeiro GOF^b, Marin FN^b, Krum EA^{a,c}, Koehler J^{a,c}, Moss MF^{a,c}

^a Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

^b Laboratório Municipal de Análises Clínicas de Castro, Castro, PR, Brasil

^c Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

Objetivos: Este relato tem por objetivo descrever um caso da síndrome de Chediak-Higashi em portador adulto sem história prévia de infecções. **Material e métodos:** Consulta a prontuário médico, dados laboratoriais e base de dados PubMed/MEDLINE. **Relato de caso:** Homem, 29 anos, natural e procedente de Castro (Paraná). Sem história prévia de infecções, apenas com relato de lesões de pele em 2013 e início de 2017, tratadas como vasculite. Foi constatado albinismo parcial, pele com fototipo 1, fotofobia, canície, ametropia importante, nistagmo e déficit neurológico/retardamento mental. Ausência de linfonodomegalias e visceromegalias. Dados do hemograma: hemoglobina de 16,2 g/dL; leucócitos $5,4 \times 10^9/L$, neutrófilos $2,5 \times 10^9/L$ e plaquetas $158 \times 10^9/L$. Na análise morfológica, foi observada a presença de grânulos gigantes intracitoplasmáticos nos leucócitos, achado patognomônico que inicialmente sugeriu esta síndrome. O portador não demonstrou alterações clínicas e laboratoriais de coagulação. Na anamnese, foi identificado que os pais eram consanguíneos, sendo primos de 1º grau. Foi relatado que o paciente possui uma irmã também com déficit neurológico/retardamento mental, a qual será avaliada posteriormente para investigação da suspeita da síndrome. **Discussão:** Descrita por Begues-César em 1943, a Chediak-Higashi foi inicialmente conhecida por enfermidade de Begues-César. Em 1952, Chediak e posteriormente Higashi (1954) descreveram uma série de pacientes com distribuição alterada dos grânulos de mieloperoxidase nos neutrófilos. A síndrome de Chediak-Higashi é uma imunodeficiência genética rara, com herança autossômica recessiva, ocasionada pela mutação do gene regulador do transporte lisossomal (LYST). Menos de 500 casos foram reportados no mundo nos últimos 20 anos. Os achados laboratoriais incluem neutropenia, presença de granulações citoplasmáticas grosseiras nos leucócitos e hipergamaglobulinemia. As características clínicas incluem variável grau de albinismo oculocutâneo, fotofobia, epistaxe, infecções recorrentes e linfadenopatia, além de envolvimento neurológico variável. As infecções recorrentes e evolução para fase acelerada são a causa de morte, geralmente, na primeira década de vida. Há relatos de raros casos da síndrome com fenótipo atenuado. Existem indivíduos afetados que apresentam doença neurodegenerativa progressiva começando no início da idade adulta, com declínio cognitivo, parkinsonismo, características de degeneração espinocerebelar e neuropatia periférica, bem como anormalidades pigmentares sutis, disfunção imune subclínica ou ausente, com maior sobrevida. Alguns relatos referem-se a indivíduos com idade superior a 30 e 40 anos. **Conclusão:** Relatamos um caso da CHS em que demonstramos características incomuns desta síndrome. Este relato é importante pois contribui para a divulgação da CHS e melhor conhecimento dessa doença.

HEMATOPOIESE E CÉLULAS-TRONCO

202. MIELOFIBROSE AUTOIMUNE PRIMÁRIA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Fargione C^a, Zerbini MCN^b, Zacchi FFS^c, Fargione A^d, Verrastro T^d

^a Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^d Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Mielofibrose autoimune (MFA) é uma entidade clinicopatológica distinta, com boa resposta à corticoterapia e evolução benigna. Na presença de mielofibrose (MF), alguns achados clínicos e laboratoriais devem alertar para esse diagnóstico, como ausência de esplenomegalia maciça e de dacriócitos ou eritroblastos em sangue periférico (SP), além dos demais critérios, discutidos a seguir. **Relato de caso:**

PLCCV, sexo masculino, 64 anos, previamente hígido, procurou atendimento em janeiro de 2007 devido cansaço há 2 meses; febrícula vespertina (37,5°C) diária, mialgia e sudorese há 7 dias. Exame físico (EF): normal, exceto palidez cutaneomucosa. Exames laboratoriais: Hb 7,7; VCM 93; reticulócitos 7.200; leucócitos e plaquetas normais; SP com poiquilocitose discreta; DHL normal; VHS 49; gamopatia policlonal. A biópsia de medula óssea (MO) revelou hiperplasia acentuada das três séries, atipia discreta da série megacariocítica, alguns linfócitos maduros intersticiais policlonais, fibras reticulínicas e colágeno MF-2 (WHO, 2008). Feita a hipótese de MFA, foi tratado com prednisona 1 mg/kg, com excelente resposta. Após 3 meses, Hb 13, iniciou retirada de corticoide pelos 9 meses seguintes, sem intercorrências. O controle de 6 meses após suspensão da prednisona revelou Hb 14,5; VCM 90; reticulócitos 49.000; MO normocelular, normomaturativa e MF-0. Três anos após término do tratamento, apresentou lesão em membro inferior por *Herpes zoster*, queda da Hb (12,9), linfocitose (3.060) e VHS 56. EF sem aumento de linfonodos, fígado ou baço. MO demonstrou MF-1, infiltrado linfóide intersticial e paratrabecular (10-15% dos elementos nucleados), constituído por linfócitos pequenos e de núcleo irregular, positivos para CD20⁺, cadeia leve lambda⁺, CD5, CD19, CD79b⁺, IgM, IgD. As células não expressavam CD10, CD23 e CD200, favorecendo diagnóstico de linfoma de células do manto (LCM) assintomático. Após 4 anos de observação, EF inalterado, mas nova queda de Hb (11), VHS 75, MO MF-1 e discreto aumento da infiltração linfóide. Dois anos mais tarde e decorridos 10 anos do diagnóstico de MFA, o paciente foi considerado com LCM indolente sintomático devido queda da Hb para 9,4 e iniciou tratamento com bendamustina-rituximabe (maio de 2017). **Discussão:** Em 2003, Pullarkat descreveu as características clinicopatológicas de uma forma primária de MFA em pacientes sem síndrome autoimune conhecida, como lúpus ou escleroderma. Definiu os seguintes critérios para diagnóstico de MFA: fibrose reticulínicas graus 3 e 4 (equivalente a MF-2 e MF-3); ausência de megacariócitos atípicos ou em agrupamentos (ou presença em grau leve); ausência de displasia mieloide ou eritróide, eosinofilia e basofilia; infiltrado linfóide medular policlonal; ausência de osteoesclerose; esplenomegalia leve ou ausente; presença de autoanticorpos; ausência de distúrbio conhecido que cause MF. No caso ilustrado, a resposta completa ao tratamento com corticoide confirma o diagnóstico de MFA primária. Segundo revisão de Vergara-Lluri, nem todos os casos com resposta dos índices hematimétricos apresentam reversão da MF. **Conclusão:** A MFA deve ser diferenciada de outras causas de MF devido boa resposta à corticoterapia e, como outras doenças autoimunes, precisa de acompanhamento devido ao maior risco de desenvolvimento de doenças linfoproliferativas, mesmo anos após tratamento inicial bem sucedido.

203. VARIAÇÃO NORMAL DAS CÉLULAS CD34+ E PRECURSORES B MEDULARES: PADRÃO NORMAL BRASILEIRO PARA DIAGNÓSTICO DAS SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

Lorand-Metze I^{a,b}, Oliveira-Duarte G^{a,b}, Yamamoto M^{b,c}, Correa R^{b,d}, Longhini AL^{a,b}, Ikoma MRV^{b,e}, Oliveira AF^{b,f}, Silva MCS^{b,g}, Souto EX^{b,h}, Sandes A^{b,i}, Beltrame M^{b,j}, Pimenta G^{b,k}, Pereira-Cunha FG^{b,l}, Metzke K^{a,b}

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Grupo Brasileiro de Citometria de Fluxo (GBCFLUX), Brasil

^c Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^d Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^e Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

^f Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

^g Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^h Laboratório Diagnósticos da América (DASA), São Paulo, SP, Brasil

ⁱ Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^j Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^k Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^l Sollutio Soluções Diagnósticas Integradas, Campinas, SP, Brasil

Introdução: Com a difusão do uso da imunofenotipagem da medula óssea (MO) para diagnóstico e prognóstico das síndromes mielodisplásicas (SMD), tornou-se necessário ter um padrão normal nacional, já que os valores normais não estão bem estabelecidos para as diversas populações assim como os painéis para a sua análise. Assim, o Grupo Brasileiro de Citometria (GBCFLUX) desenvolveu um projeto multicêntrico para le-

vantar padrões normais de células CD34+ e hematogônias da nossa população, abrangendo todas as idades, em amostras normais analisadas com painéis usados no diagnóstico das SMDs. Também foram avaliados os fatores que influenciam na variação de resultados entre os diversos laboratórios. **Material e métodos:** Em um levantamento retrospectivo, foram estudadas amostras de MO de doadores (n = 45) e de pacientes que realizaram o exame para o esclarecimento de citopenias transitórias e cujos exames foram considerados normais (n = 89). Participaram do estudo 10 centros das regiões Sul e Sudeste. Os painéis usados no exame deveriam conter CD45, CD34, CD19 e CD10 (painel 1), mas foram aceitos casos sem CD10 (painel 2). Foram examinados número de eventos CD34+ e de hematogônias (H1)/total células viáveis, além das hematogônias/total de células CD34+ (H1/CD34). **Resultados:** Foram incluídas 134 amostras. Idade: 2 meses a 89 anos. Painel 1 foi usado em 88 casos e painel 2 em 46 casos. O número de eventos adquiridos variou de 50.000 a 900.000 (mediana 100.000). Valores por faixa etária: 0-6 anos: % CD34+ total: 3,1% (1,5-5,1); H1 total: 2,8% (0,35-3,8); H1/CD34: 62,1% (23-63); 7-18 anos: CD34+ total 1,4% (0,25-3,2); H1 total: 0,4% (0,02-1,8); H1/CD34: 41,5% (3-65); 19-60 anos: CD34+ total 0,85 (0,07-2,7); H1 total: 0,14% (0,02-1,4); H1/CD34: 21,8% (2,6-60); > 60 anos: CD34+ total: 0,6% (0,07-2,7); H1 total: 0,06% (0,01-1); H1/CD34: 11% (1,3-55). Numa regressão múltipla, “% hematogônias/total células nucleadas” foi uma função exponencial da idade que respondeu por 49,4% do total da variância, enquanto “painel” explicou apenas 7%, “doador” 5% e “laboratório”, 7%. “Total de células CD34+” foi influenciada em 37,7% pela idade, 11,6% por “painel”, 4% por “doador” e 2% por “eventos adquiridos”. Apenas 24,9% da variância de “% H1/CD34” foram explicadas pela idade. **Conclusão:** Numa população normal, a porcentagem de hematogônias/total de eventos variou principalmente com a idade, e menos com o painel usado, desde que atendidas as recomendações do European Leukemia Net para processamento e análise. A porcentagem células CD34+ também foi influenciada por estas duas variáveis. Assim, o número de H1/CD34 foi mais independente da idade. É importante ter um padrão de normalidade populacional porque nas SMDs, as células CD34+ podem estar aumentadas e as células precursoras B podem estar diminuídas. Assim, essa relação é influenciada pelo grau de risco do paciente.

204. FLUORESCENCE LIFETIME IMAGING IS USEFUL FOR CLASSIFICATION OF NORMAL HEMOPOIETIC PRECURSORS

Silva FAB^{a,b}, Lorand-Metze I^c, Falconi MA^c, Racanelli AP^{b,c}, Cesar CL^b, Metzke K^{a,b,d}

^a Laboratório de Patologia Celular Analítica, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia em Fotônica Aplicada à Biologia Celular (INFABIC), Brasil

^c Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^d Departamento de Patologia, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introduction: May-Grünwald Giemsa stain is the standard for morphological evaluation of hematological cytology. In light of recent advances in biomedical optics, it would be interesting to analyze routine cytology smears with new technologies that no longer require staining procedures. In this context, fluorescence lifetime imaging (FLIM) is of particular interest. This label-free technique creates virtual images based on differences in physicochemical characteristics of their molecular components. FLIM measures the very short delay (fluorescence lifetime) between the uptake of the energy delivered by a laser pulse and the emission of fluorescence photons by molecules. Thousands of photons are captured for every pixel of image, and the mean lifetime is calculated. Then, pseudo-colors are attributed to these lifetime values and a virtual microscopic image is built up. Our aim was to investigate whether this technique could visualize, in routine bone marrow (BM) cytological preparations, the different cell lines of normal hematopoiesis in a reproducible way and whether additional new information could be obtained. **Material and methods:** Air-dried BM smears of consecutive patients with normal in morphological analysis in May-Grünwald Giemsa stained smears, and where final diagnosis did not disclose a clonal hemopoietic disorder were examined. A Zeiss LSM 780-NLO confocal microscope with a 63x oil immersion objective and 3x electronic zoom was used. Smears were excited by a pulsed 80 Mhz diode laser at 405 wavelength. The emitted photons were captured by a

photon-counting PMT detector and analyzed by the time-correlated single photon-counting electronics. For each image, lifetimes of every emitted photon were individually recorded for eight minutes. For each pixel, a decay curve was built up and the mean lifetime recorded. For each field examined, two images were created: black-and-white auto-fluorescence image and a virtual "twin" FLIM picture, where the lifetime was measured. Auto-fluorescence images were examined by at least two observers, and cell identification was done by consensus. For every cell, mean lifetimes were measured separately for nucleus and cytoplasm. Mean FLIM values for cytoplasm and nuclei for each cell type and patient were compared by ANOVA for repeated measures. **Results:** We collected 31 cases. After having examined the May-Grünwald Giemsa stained preparations, BM cells were easily recognizable in the auto-fluorescence and the FLIM images considering size, cytoplasmic and nuclear texture. Red blood cells showed the lowest FLIM values (median 205), equivalent to the blue pseudo-color. Proerythroblast and myeloblast nuclei had significantly different values for nucleus and cytoplasm. No differences were found for nuclear lifetimes during granulocytic maturation, but cytoplasmic lifetimes changed during maturation. **Conclusion:** Imaging based on auto-fluorescence characteristics of air-dried bone marrow cells allows the differentiation of cell lines due to their different chemical composition. Further studies will examine differences between normal and pathological hemopoiesis.

205. EXPRESSÃO AUMENTADA DE ARHGAP21 EM CÉLULAS MESENQUIMAIS DA MEDULA ÓSSEA DE PACIENTES COM LMA DE NOVO

Pissarra MF^a, Lopes MR^a, Bergamo PM^{a,b}, Lazarini M^{a,b}, Saad STO^a

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Síndrome mielodisplásica (SMD) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela produção ineficiente das células sanguíneas. A síndrome é classificada em diferentes graus de gravidade e um terço dos pacientes progredem para leucemia mieloide aguda (LMA). Evidências indicam que o microambiente medular na SMD também apresenta alterações que acarretam em uma hematopoiese ineficiente. Células-tronco mesenquimais compõem o nicho medular e são células não hematopoiéticas, multipotentes e têm a capacidade de se diferenciar em células da linhagem mesodérmica como osteócitos, adipócitos e condrócitos. ARHGAP21 é uma proteína RhoGAP envolvida na hematopoiese. Nossos resultados anteriores apresentaram alteração na expressão de ARHGAP21 em células hematopoiéticas de pacientes com SMD, além de níveis de ARHGAP21 recuperados em duas linhagens leucêmicas após tratamento com decitabina. **Objetivos:** Investigar a expressão de ARHGAP21 em células mesenquimais de pacientes com SMD e LMA. Analisar também a localização de ARHGAP21 em linhagens celulares após tratamento com decitabina e em células CD34+ de pacientes com LMA. **Métodos:** Células mesenquimais foram selecionadas *in vitro* a partir de amostras de medula óssea coletadas de doadores saudáveis (n = 7) e pacientes não tratados com SMD (n = 19), LMA com alterações mielodisplásicas relacionadas (n = 6) e LMA *de novo* (n = 12). A expressão de ARHGAP21 foi avaliada utilizando PCR quantitativo. A localização de ARHGAP21 foi analisada por microscopia confocal em duas linhagens celulares (HL60 e K562) não tratadas e tratadas com decitabina 1µM e 5µM por 48h e células CD34+ de pacientes com LMA (n = 9). **Resultados:** A expressão de ARHGAP21 apresentou-se aumentada nas células mesenquimais de pacientes com LMA *de novo* (n = 12; p = 0,0035) quando comparado com doadores saudáveis, enquanto a expressão de ARHGAP21 não se mostrou alterada em células de pacientes com SMD e LMA com alterações mielodisplásicas relacionadas. As imagens obtidas de microscopia confocal mostraram uma localização citoplasmática de ARHGAP21 em células CD34 e nas linhagens mieloides tratadas ou não com decitabina. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a alteração da expressão de ARHGAP21 em células mesenquimais, assim como em células hematopoiéticas da medula óssea (resultados prévios), pode ser um importante evento na fisiopatologia da SMD e LMA *de novo*. Assim, será importante avaliar a função desta proteína em células hematopoiéticas e em outros componentes do nicho medular. Apesar de a decitabina alterar a expressão de ARHGAP21, sua localização não é alterada após o tratamento. CEP 1209/2011. **Financiamento:** FAPESP e CNPq.

206. GENERATION OF HEMATOPOIETIC CELLS FROM INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS FROM SICKLE CELL ANEMIA PATIENTS

Paes BCMF^{a,b}, Reis LCJ^b, Covas DT^{a,b}, Picanco-Castro V^{a,b}

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

^b Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Hematopoietic stem cells (HSC) are found in adult human bone marrow at a ratio of 1 in every 10⁴ cells. The difficulty in obtaining these cells and determining a protocol for *ex vivo* expansion leads us to seek alternative sources for the generation of mature blood cells. The induction of hematopoietic differentiation of induced pluripotent stem cell (iPSC) is an alternative way to generate hematopoietic cells *in vitro* for the study of diseases, such as sickle cell anemia, for the development of therapies and clinical applications. This project proposes the generation of hematopoietic stem/progenitor cells (HSPC) and erythrocytes from iPSC with sickle cell anemia mutation in a feeder-free culture and using serum-free medium. The iPSCs were previously generated from the reprogramming, by episomal vectors, of peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from patients with sickle cell anemia. iPSCs were induced to form embryoid bodies by forced aggregation through centrifugation in low adhesion round-bottom 96-well plates. Hematopoietic differentiation was stimulated by the addition of cytokines (BMP4, bFGF, VEGF, SCF and TPO) to the serum-free medium (SFM: 50% IMDM, 50% Ham's F12, 1% defined lipids, 1% ITS-X, glutamax 2 mM, 1-thioglycerol 450 µM, and 0.5% human albumin). Cells were collected (a group of 30 embryoid bodies per harvesting) for cell surface markers' analysis by flow cytometry on days 4, 8, 11 and 14 of hematopoietic differentiation. 1 × 10⁴ cells from day 8 of differentiation were plated into MethoCult H4435 medium for CFU assay. Our results showed that harvesting of embryoid bodies on day 4 of hematopoietic differentiation detected 20.11% of positive cells for CD31⁺CD144⁺CD34⁺, markers of hematopoietic and endothelial progenitor cells, thereby referred to as hematoendothelial progenitors. On day 8, 21.9% of the cells were CD34⁺CD45⁺, which characterizes hematopoietic stem/progenitor cells. Also, 50.2% of the cells were CD34⁺CD43⁺, which characterizes hematopoietic progenitor cell, separating them from CD34⁺CD43⁺ endothelial progenitor cells. Harvesting on day 11 of hematopoietic differentiation detected 19.2% of CD34⁺CD45⁺ cells. However, on day 14, there was a decrease in the percentage of CD34⁺CD45⁺ cells, only 1.37%. To evaluate the functional potential of the cells for hematopoietic colony formation, cells from embryoid bodies collected on day 8 of the hematopoietic differentiation were plated into MethoCult H4435 medium and generated about 97 hematopoietic colonies (CFU-GM, CFU-M, and CFU-G) per 1 mL, per plate, after seven days in methylcellulose culture. On day 10 of methylcellulose culture, erythroid colonies were observed. These results demonstrate that HSPCs generated from iPSC through the embryoid body method have the potential to form hematopoietic colonies. For the generation of erythrocytes, the CD34⁺CD45⁺ HSPCs will be cultured in SFM medium containing a different cocktail of cytokines. To this date, we have successfully demonstrated that iPSC derived from PBMC from sickle cell anemia patients can generate cells expressing immunophenotypic markers characteristic of HSPC and generated hematopoietic colonies in methylcellulose culture. These cells will be further differentiated into erythrocytes, to enable the establishment of a model for the study of the disease. Grant #2016/08373-9, São Paulo Research Foundation (FAPESP).

207. ROLE OF CALRINS5 AND TET2 G898X MUTATIONS USING INDUCED PLURIPOTENT STEM (IPS) CELLS DERIVED FROM A PRIMARY MYELOFIBROSIS (PMF) PATIENT

Limia CEG^a, Reis R^b, Solza C^c, Gabriel AHD^d, Renault IZ^b, Monte-Mor B^b, Bonamino MH^{a,e}

^a Programa de Carcinogênese Molecular, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brazil

^e Vice Presidência de Pesquisa e Coleções Biológicas (VPPCB), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Objective: Primary myelofibrosis (PMF) is characterized by an increased myeloproliferation and bone marrow fibrosis. In PMF, driver somatic mutations occur in JAK2, MPL or CALR genes, and mutations in epigenetic regulators as TET2 and ASXL1 that could lead to loss of function were frequently identified in PMF patients. In this context, induced pluripotent stem (iPS) cells could be used to recapitulate the disease phenotype *in vitro* to study clonal heterogeneity and drug efficacy. The main goal of this work was to assess the impact of somatic mutations in CALR and epigenetic regulator TET2 in both cellular reprogramming and hematopoietic differentiation using the iPS cells. **Materials and method:** PMF patient's (P1) granulocytes were shown to harbor CALR^{ins5} and TET2^{G898X} by capillary gel electrophoresis and fragment analysis and Next Generation sequencing, respectively. In this study, we generated iPS cells from CD34⁺ primary cells from P1 (P1-iPS) or a healthy control donor (C1-iPS) using the Sendai virus-based system. The pluripotency status was evaluated by the expression of embryonic stem cell markers (Oct-3/4, Sox-2, SSEA-4, TRA1-81) and the capacity to differentiate into all three germ layers in embryonic body formation assays. Stem cell and layer-specific markers were detected by immunofluorescence. Hematopoietic differentiation was performed on feeder-free culture supplemented with cytokines. CD43⁺CD34⁺ progenitors were sorted on day 10 and plated either in methylcellulose or in plasma clot assays to quantify myeloid Colony-Forming Units (CFU) or CFU-Megakaryocytes (CFU-MK), respectively. CFU-MKs were labeled using anti-CD41a antibody and alkaline phosphatase. The number of colonies was scored under microscopic evaluation on days 12 and 9, respectively. CD41⁺ progenitors were sorted on day 18, and after five days, the number of pro-platelet forming cells was counted by microscopy. The effect of JAK1/2 inhibition was tested in plasma clot assays in the absence or presence of increasing concentrations of Ruxolitinib. **Results:** After reprogramming, 32 P1-iPS clones were obtained and two different genotypes were identified, CALR^{ins5}/TET2 wt (n = 20; clone 7 and 34) and CALR^{ins5}/TET2 mut (n = 12; clone 24 and 32). After confirmation of pluripotent status of iPS cells, we then sought to study the role of these mutations in the hematopoietic differentiation. The clonogenic potential of progenitors was confirmed by the formation of all types of myeloid CFU in methylcellulose assays. Using plasma clot assay, we observed higher numbers of large CFU-MK colonies (> 50 cells) derived from P1-iPS clones vs. C1-iPS, except for clone 24. Moreover, we observed a diminished capacity to form pro-platelets from iPS-P1 clone 32 and 34-derived CD41⁺ cells vs C1. Finally, clone 32 has shown to be more sensitive to JAK inhibitor compared to C1, suggesting a dependence on JAK/STAT signaling. **Discussion:** The different genotypes observed for P1-iPS reflect the clonal diversity present in the PMF primary sample. In addition, iPS carrying mutated CALR were associated with larger MK colonies consistent with the phenotype observed in PMF patients. **Conclusion:** Our results suggest that mutations in epigenetic regulators as TET2^{G898X} did not seem to impair cellular reprogramming, since iPS cells harboring these mutations displayed all the features of bona fide iPS and that mutations in CALR seem to impact hematopoietic differentiation of iPS cells.

208. DERIVATION OF INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS (iPSC) FROM TELOMEROPATHY PATIENTS

Moreira LF^{a,b}, Tellechea MF^{a,b}, Santos ALP^{a,b}, Ramos FSD^{a,b}, Santana BA^{a,b}, Calado RT^{a,b}

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

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Telomeres are repetitive DNA sequences whose function is to protect the end part of linear chromosomes. The telomere length is maintained by the telomerase complex comprehending the reverse transcriptase enzyme (TERT), the RNA template (TERC) and accessory proteins. The RTEL1 gene encodes a DNA helicase that functions in the stability, protection and elongation of telomeres. Defects in any of these components can lead to telomeropathies affecting bone marrow, skin, lungs, and liver. Additionally, telomere shortening can affect the mitochondrial function and provoke cellular senescence. The physiopathology of human telomeropathies can be studied by reprogramming patient somatic cells into induced pluripotent stem cells (iPSC). The self-renewing and the differentiation capacity of iPSC are useful tools to investigate the metabolism and molecular mechanisms of diseases. In this study, we generated iPSC from

one patient harboring a mutation in the RTEL1 gene, two patients with a mutation in TERC, and a healthy individual. Fibroblasts were reprogrammed via electroporation with non-integrative vectors carrying the L-MYC, LIN28, OCT4, SOX2, KLF4, p53 and EBNA1 genes. The reprogramming efficiency was 0.04% for RTEL1-mutant iPSC and 0.15 and 0.16% for both TERC-mutant iPSC. The TERC-mutant iPSC exhibited similar characteristics to human embryonic stem cells, including morphology, expression of pluripotency markers (OCT4, NANOG and SSEA-4) and positivity for alkaline phosphatase. The TERC-mutant iPSC also displayed *in vitro* differentiation capacity by forming 3-dimensional structures, the embryoid bodies (EBs). On the other hand, the RTEL1-mutant iPSC were solely characterized by morphology due to their diminished proliferation capacity. The telomere length of TERC-mutant iPSC was measured by Southern blot. The TERC-mutant iPSC clones revealed telomere shortening compared to their parental fibroblasts and they also demonstrated accelerated telomere attrition during passages. The TERC-mutant iPSC presented increased maximum respiratory capacity (ETS) compared to control iPSC, even though the amount of mitochondrial DNA (mtDNA) was comparable. Finally, the TERC-mutant iPSC were differentiated into hepatic cells to evaluate if the mutations could induce hepatic alterations. The differentiated cells exhibited similar morphology to mature hepatocytes and presented accumulation of lipid droplets in the cytoplasm. Taking our results into regard, we concluded that somatic cells from patients harboring mutations in telomere-associated genes are reprogrammable to iPSC, even though the telomere length is shortened compared to their parental fibroblasts. The telomere diseases' modeling using the iPSC technology holds the potential to better understand cellular and molecular mechanisms related to the deficiency of telomere-associated proteins involved in telomeropathies.

209. ANÁLISE DA EXPRESSÃO DOS GENES DE REPARO DA LESÃO DE FITA DUPLA DO DNA DE TRABALHADORES RURAIS EXPOSTOS A AGROTÓXICOS

Farias IR, Costa MB, Borges DP, Oliveira RTG, Junior HLR, Melo MML, Ito MN, Bezerra KN, Santos RMARD, Pinheiro RF

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

A necessidade do aumento na demanda de alimentos produzidos trouxe consigo a incorporação do desenvolvimento técnico-científico à agricultura e passou a ser justificativa para a utilização de alguns produtos químicos com o objetivo de obter uma maior produção por meio da manipulação de fatores orgânicos. Os danos que são acarretados devido aos níveis elevados de toxicidade dos agrotóxicos vem sendo uma das maiores causas de cânceres em agricultores, tornando-se de extrema relevância os estudos nos mecanismos de ação envolvidos e os danos que podem vir a causar à saúde humana. Afim de manter a integridade genômica e sua estabilidade os seres humanos possuem em torno de 150 genes envolvidos diretamente nos mecanismos de reparo de DNA. Esses danos, quando acometem a dupla fita de DNA (DSBs), podem ser corrigidos por dois tipos de mecanismo: a recombinação homóloga (HR) e a junção de extremidades não homólogas (NHEJ). Problemas nos mecanismos de reparo de dupla fita de DNA como resposta a diversos tipos de danos acarretados pela exposição a agrotóxicos por agricultores pode desencadear o acúmulo de alterações genéticas e/ou a desregulação do crescimento celular, levando à instabilidade genômica e desenvolvimento neoplásico. Portanto, o presente estudo tem por objetivo analisar as alterações genéticas, por citogenética clássica por bandeamento G, e a expressão gênica, por meio da técnica de PCR em tempo real, dos genes ATM, BRCA1, BRCA2, XRCC5, XRCC6, RAD51 e LIG4, genes pertencentes ao mecanismo de reparo de fita dupla do DNA. Essa análise baseou-se em 90 casos de trabalhadores rurais expostos a agrotóxicos da região da Chapada do Apodi, em Limoeiro do Norte, e 10 amostras de indivíduos saudáveis como controle. Com esse estudo, foi possível identificar que os genes ATM, LIG4 e XRCC5 foram associados significativamente com o maior tempo de exposição aos agrotóxicos; os genes LIG4, XRCC5 e XRCC6 apresentaram associação quanto ao fumo e álcool; os genes XRCC5 e XRCC6 apresentaram associação com o uso indevido de EPIs; o gene BRCA2 foi significativamente associado ao cariótipo; e, por fim, o XRCC6 e o ATM estiveram associados significativamente com o tipo de contato e os grupos de classificação dos agricultores, respectivamente. Estes resultados suportam a importância dos genes ATM, BRCA1, BRCA2, XRCC5, XRCC6 e LIG4 na manutenção da estabilidade genômica promovendo um melhor entendimento dos mecanismos celulares influenciados pela exposição a agrotóxicos.

210. ANÁLISE MULTIPARAMÉTRICA DO PROCESSO DE DIFERENCIAÇÃO HEMATOPOIÉTICO

Coqueiro IL, Bezerra HLO, Lima IMS, Schiavinato JLDS, Leão V, Freitas HT, Orellana MD, Panepucci RA

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

Introdução: Os eventos morfogenéticos que desencadeiam a formação de células progenitoras hematopoéticas durante o desenvolvimento ainda não foram completamente elucidados. Isso justifica a dificuldade em gerar células funcionais transplantáveis *in vitro*. Perturbações em vias de sinalização por meio de siRNAs e outras moléculas são abordagens pertinentes para uma maior compreensão desse processo. Uma ferramenta que facilita tais estudos é o *High Content Screening* (HCS), que permite visualizar múltiplos fenótipos celulares e subcelulares através do imageamento automatizado de células modificadas para expressarem fluorescência ou marcadas com anticorpos e corantes. Sendo assim, o presente trabalho tem como objetivo adaptar um ensaio de diferenciação para a realização de análises multiparamétricas do processo hematopoético.

Metodologia: O ensaio de diferenciação hematopoética foi realizado pelo método conhecido como spin EB. Nele, são gerados corpos embrioides (CE) com número de células definido em cada poço de uma placa de 96 poços com fundo em U. Após a dissociação enzimática das colônias de células-tronco embrionárias humanas da linhagem H1, 3 mil células foram adicionadas a cada poço em meio indutor seguido de centrifugação 800 x g por 5 minutos. Após 8 dias, os CE foram coletados e dissociados para a realização das análises de citometria de fluxo. No dia 2, alguns CE foram transferidos em uma placa de fundo chato pré-tratada com matriz para o imageamento automatizado.

Resultados: Em um experimento inicial, foi obtida uma fração de 11% de células CD34+. Em uma segunda abordagem, ao adicionar Y-27632 a uma concentração de 10 uM observou-se uma maior eficiência na formação dos CE, além disso, o rendimento de células CD34+ aumentou para 24%. No entanto, o número de células CD34+CD45+ e CD34+CD43+ foi de 1%. Das células geradas do CE, pode-se observar uma clara alteração morfológica, porém até o momento não foi possível detectar marcadores hematopoéticos.

Discussão: A eficiência na formação do CE pode estar relacionada ao comprometimento das células com a diferenciação, uma vez que esse processo exige sinais proveniente de interações entre células. Assim, a adição do Y-27632 pode ter contribuído para a agregação celular devido ao aumento na sua viabilidade. Essa droga inibe a apoptose por mecanismos ainda não bem compreendidos, no entanto, ela aumenta a sobrevivência de células-tronco embrionárias após um tratamento enzimático. Inúmeros marcadores são investigados na tentativa de caracterizar subtipos de células progenitoras hematopoéticas, dentre eles o CD34, CD43 e CD45. No entanto, a expressão dessas moléculas é transiente e segue uma hierarquia. Apesar de no presente trabalho não ter havido uma expressiva geração de células CD34+43+ e CD34+45+, fenótipos de uma célula progenitora, a porcentagem de células CD34+ pode indicar um subgrupo celular nos quais os marcadores CD45 e CD43 ainda não estão expressos. Até o momento, não foi possível detectar nenhum dos marcadores hematopoéticos pelo imageamento com o HCS. Acredita-se que a transferência dos CE no dia 2 pode comprometer a diferenciação, sendo necessário um período maior na placa de fundo em U.

Conclusão: Até o momento, foi visto no trabalho que o uso de Y-27632 no ensaio de diferenciação é de grande importância para uma eficiente formação dos CE que contribui para um processo de diferenciação. Durante 8 dias, é possível observar o aparecimento do marcador de progenitor hematopoético CD34.

211. GENES DE REPARO DE FITA SIMPLES DO DNA ESTÃO COM EXPRESSÃO DIMINUÍDA EM AGRICULTORES RURAIS EXPOSTOS A AGROTÓXICOS

Costa MB, Farias IR, Borges DP, Oliveira RTG, Junior HLR, Melo MML, Vitoriano BF, Franca IGF, Bezerra KN, Pinheiro RF

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: A exposição a pesticidas é muitas vezes considerada um fator importante subjacente ao aumento do risco de distúrbios da medula óssea, incluindo leucemia, síndrome mielodisplásica e mieloma múltiplo em populações agrícolas. Os danos genéticos cumulativos são eventos importantes para o desenvolvimento da carcinogênese e a falta de eficácia

no sistema de reparo do DNA é considerado um dos principais fatores contribuintes.

Metodologia: Avaliamos a expressão gênica de alvos relacionados aos mecanismos de reparo do DNA, nomeadamente os genes de reparo de fita simples do DNA (SSB: CSA, CSB, XPA, XPC e XPG), utilizando PCR quantitativa em tempo real a partir de amostras de medula óssea de noventa agricultores. Além disso, também investigamos cariótipo das células da medula óssea pela Banda-G para confirmar as alterações citogenéticas. Os participantes foram recrutados de Limoeiro do Norte, um município no Nordeste do Brasil reconhecido pela intensa atividade agrícola, e dividido em três grupos de acordo com seus segmentos de trabalho: grande produtor (GP), agricultura familiar (AF) e agricultura orgânica (AO). Este último foi usado como controle correspondente para exposição, sendo comparado demograficamente e geograficamente.

Resultados: Este é o primeiro estudo a realizar expressão de genes de reparo do DNA das células da medula óssea de trabalhadores agrícolas. Encontramos diferenças significativas entre os três grupos. Os indivíduos do grupo GP apresentaram níveis de transcrição significativamente inferiores de XPG ($p = 0,004$), CSA ($p = 0,000$), em comparação com o grupo AO. Entre os agricultores expostos aos agroquímicos, descobrimos que aqueles com mais de 12 anos de exposição apresentaram uma diminuição geral da expressão de XPC ($p = 0,001$), XPG ($p = 0,010$) e CSB ($p = 0,05$) em comparação com aqueles que foram expostos a menos de 12 anos. Além disso, detectamos correlações significativas ($p < 0,05$) entre XPC e CSB ($r = 0,658$), XPC e XPG ($r = 0,641$), XPA e CSB ($r = 0,635$), XPA e XPG ($r = 0,627$), XPG e CSA ($r = 0,536$), CSA e CSB ($r = 0,515$), XPA e XPC ($r = 0,496$), XPA e CSA ($r = 0,327$).

Discussão: Detectamos que os genes de reparo do DNA estão, em geral, com a expressão diminuída em agricultores expostos a pesticidas. Assim, é importante notar que CSA e CSB são a sinalização celular chave da quebra de fita simples de DNA. Da mesma forma, o XPG é um verdadeiro efetor do reparo, o que sugere que a exposição a pesticidas pode ser o principal responsável por esta regulação negativa. Nossos resultados também mostraram diminuição da expressão de genes de reparo para agricultores expostos por mais de 12 anos; em função disso, sabemos que o câncer é um processo dependente do tempo. Estudos epidemiológicos demonstraram que vários anos de exposição são geralmente necessários para o desenvolvimento do câncer de medula óssea, mas isso também depende do tipo de agente exposto. Quanto às correlações avaliadas, demonstramos que os genes de reparo de fita simples do DNA avaliados apresentam fortes correlações, indicando que os genes estão correlacionáveis e participam de uma mesma cascata molecular de eventos.

Conclusão: Mostramos que genes de reparo de fita simples do DNA estão com expressão diminuída em agricultores rurais expostos à agrotóxicos, o que muito aumenta o risco de desenvolver câncer de medula óssea. Portanto, este estudo mostra resultados satisfatórios que fortalecem e estimulam novas pesquisas que visam demonstrar o prejuízo dos agrotóxicos.

212. AS ECTONUCLEOTIDASES CD39 E CD73, RESPONSÁVEIS PELA PRODUÇÃO DE ADENOSINA, NAS CÉLULAS ESTROMAIS MESENQUIMAIS SÃO DIRECIONADAS PARA AS REGIÕES DE INTERAÇÃO COM LINFÓCITOS T ATIVADOSFreitas HT^a, Schiavinato JLDS^a, Lima IMS^a, Leão V^a, Araujo AG^a, Zago MA^a, Covas DT^{a,b}, Panepucci RA^{a,b}^a *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*^b *Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Introdução: Nosso grupo recentemente identificou, de forma inédita, que a produção de adenosina mediada pelas ectonucleotidases CD39 e CD73 é um importante mecanismo imunomodulador das células estromais mesenquimais (CEM) humanas de medula óssea, suprimindo a proliferação de células T CD4⁺ ativadas. O CD39 hidrolisa o ATP (adenosina trifosfato) extracelular e o ADP em AMP, enquanto, o CD73 converte o AMP em adenosina. Especificamente, mediante cocultivo com células T CD4⁺ ativadas, as CEM apresentavam maior expressão de CD39 em sua superfície, produzindo mais adenosina.

Objetivo: Embora CD73 seja um dos marcadores fenotípicos clássicos de CEM, a expressão da molécula CD39 nas CEM não está totalmente estabelecida, não estando claro se as CEM expressariam CD39 intracelular (exteriorizando-o mediante algum estímulo), ou se ele seria adquirido por transferência de outras células (como linfócitos).

Métodos: Com o intuito de responder esta questão, CEM foram estimuladas com ci-

tocinas inflamatórias (IL-6, IL-1B, INF-g e TNF α) ou com meio condicionado por linfócitos T CD3⁺ ativados (isolados de sangue periférico) ou com drogas agonistas e antagonistas para receptores de adenosina, e a expressão extra e intracelular de CD39 e CD73 foi avaliada por citometria de fluxo. Adicionalmente, a expressão de CD39 e CD73 foi avaliada em CEM isoladas ou em co-culturas com linfócitos T CD3⁺ humanos ativados por microscopia de fluorescência quantitativa. Para isso, a imagens adquiridas por um sistema automatizado de High Content Analysis – HCA (ImageXpress, Mol. Dev.) foram analisadas com o software CellProfiler. **Resultados:** Nenhum estímulo inflamatório ou modulação dos diferentes receptores de adenosina alterou a expressão ou localização de CD39 ou CD73 nas CEM; no entanto, diferente do observado para CD73, as CEM praticamente não apresentaram marcação extracelular de CD39, porém, mais de 70% das CEM expressam CD39 intracelular. Ao avaliarmos os cocultivos por HCA, observamos um aumento significativo na intensidade de CD39 e CD73 nas regiões das CEM próximas aos pontos de interação com os linfócitos CD3⁺ ativados, quando comparadas às zonas sem contato. **Discussão:** Tendo em vista a expressão intracelular de CD39, e a ausência de exteriorização com os estímulos utilizados, e ainda, considerando a localização preferencial de CD39 e CD73 nas regiões de contato com os linfócitos ativados, nossos resultados podem indicar um processo de imunomodulação localizado, favorecendo a produção de adenosina na região imediatamente justaposta aos linfócitos, de forma a maximizar seu efeito antes de sua rápida degradação. **Conclusão:** Nossos resultados inéditos esclarecem os mecanismos pelos quais as CEM, mediante interação com linfócitos ativados, podem localizar e maximizar a produção e os efeitos imunossupressores da adenosina. Estes resultados contribuem para o entendimento dos mecanismos imunomodulatórios desempenhados pelas CEM, tanto no contexto da manutenção da homeostase nos tecidos periféricos, bem como em sua eventual aplicação terapêutica.

LINFOMA DE HODGKIN

213. SÍNDROME DUCTOPÊNICA ASSOCIADA A LINFOMA DE HODGKIN: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Fargione C^a, Menezes Y^b, Mello ES^b, Fargione A^c

^a Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

^b Centro de Imunohistoquímica, Citopatologia e Anatomia Patológica (CICAP), Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A síndrome ductopênica (SDP) caracteriza-se pela perda dos ductos biliares intra-hepáticos e leva à colestase. Diversas situações estão associadas a essa síndrome, como doenças genéticas e imunológicas, infecções, reações adversas a drogas e malignidade. A associação entre SDP e linfoma de Hodgkin (LH) é rara. A identificação precoce e o tratamento adequado da causa constituem a forma mais eficaz de reverter essa situação potencialmente grave, que pode levar à falência hepática. **Relato de caso:** LCG, sexo feminino, 34 anos, previamente hígida, procurou atendimento devido a náuseas e vômitos. Exame físico: normal, exceto icterícia. Exames subsidiários: anemia normocítica discreta, leucocitose, aumento de bilirrubina direta (BD 2,32), hipoalbuminemia e elevação de enzimas hepáticas, especialmente canaliculares, com gamaglutamiltransferase (GGT) 8 vezes e fosfatase alcalina (FA) 7 vezes o valor normal. Sorologias para hepatites A, B e C negativas, ultrassonografia e colangiografia por ressonância de abdome normais. A paciente evoluiu com febre diária, sudorese noturna e prurido. TC de tórax revelou massa mediastinal e PET-TC com 18F-FDG evidenciou captação anômala do marcador nas áreas correspondentes a massa mediastinal heterogênea (SUV 6,0-11,9) e a linfonodos das regiões paraesternal (SUV 4,3), paratraqueal (SUV 4,5) e janela aortopulmonar (SUV 6,5). Não houve captação anômala em outro sítio, incluindo fígado. Biópsia mediastinal: LH clássico esclerose nodular. Biópsia hepática: ausência de infiltração linfomatosa, porém com contagem de 1 ducto biliar/7 espaços-porta, sugerindo SDP. Estadiamento IIB (febre e perda de peso) e grupo de risco desfavorável (VHS > 30 e sintomas B). Tratamento: 6 ciclos do protocolo ABVD (10/2010 a 04/2011), com as 3 primeiras doses (D1 e D15 do ciclo 1 e D1 do ciclo 2) de doxorubicina e vimblastina corrigidas de acordo com nível de bilirrubina. Ao final do 6º ciclo, a paciente preencheu os critérios para remissão completa (RC). Os

níveis de enzimas hepáticas reduziram progressivamente, mas ainda não haviam normalizado (GGT 262 e FA 171). FA normalizou no segundo ano após término do tratamento e GGT, no terceiro ano. Último controle realizado em 12/2016 (5 anos e 8 meses após término do tratamento), em RC clínica e laboratorial. **Discussão:** A SDP, há bastante tempo conhecida em crianças, foi descrita em adultos apenas em 1988, por Ludwig. Sua associação a LH ocorreu 5 anos mais tarde, através da publicação de Hubscher. Critérios diagnósticos: sinais bioquímicos de colestase, ausência de lesão biliar obstrutiva, biópsia hepática sem infiltração linfomatosa e com ausência de ductos biliares interlobulares em pelo menos 50% dos espaços-porta, exclusão de outras causas de ductopenia. O mecanismo envolvido não está bem esclarecido, mas o efeito paraneoplásico é o mais aceito. A evolução é variável com relatos desde óbitos por falência hepática até recuperação completa após tratamento bem-sucedido do LH, como o desta paciente. Nenhum caso até o momento apresentou recuperação da SDP sem responder ao tratamento do LH. **Conclusão:** Diagnóstico precoce e tratamento eficaz são fundamentais para recuperação da SDP. A normalização dos parâmetros bioquímicos de colestase pode ser mais lenta do que a resposta do LH ao tratamento, sendo uma observação importante para evitar terapias adicionais desnecessárias.

214. DOENÇA VENO-OCCLUSIVA E BRENTUXIMABE VEDOTINA NO PÓS-TRANSPLANTE PARA LINFOMA DE HODGKIN: REVIVENDO O PASSADO?

Pupo JT^a, Ferreira CL^b, Borges FF^b, Varella PCS^b, Argani IL^a, Aquino G^a, Scaff MRC^a, Borducchi D^a, Giglio AD^a

^a Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

^b Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um paciente com diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH) primariamente refratário submetido a transplante autólogo de medula óssea em manutenção com brentuximabe vedotina e o desenvolvimento de doença veno-oclusiva hepática (VOD). **Método:** Relato de caso e revisão de literatura. **Resultados:** Paciente masculino, 22 anos, diagnosticado com LH clássico, subtipo esclerose nodular, estadiamento IVB primariamente refratário e submetido a transplante autólogo de medula óssea (TAMO) após resposta completa ao esquema GVD (gencitabina, vinorelbina e doxorubicina lipossomal), utilizando o esquema de condicionamento BuMel (bussulfano e melfalano) pela indisponibilidade da carmustina e hepatotoxicidade prévia a gencitabina. Recebeu no D+42 o esquema de manutenção com brentuximabe vedotina, evoluindo com febre, náusea, dor abdominal e plaquetopenia no D+43. Durante internação, apresenta elevação progressiva de bilirrubinas acompanhada de hepatomegalia dolorosa e ganho de peso com o consequente diagnóstico radiológico de VOD. Recebeu diurético e acetilcisteína com resposta, sem necessidade de defibrotida. Após o quadro, o brentuximabe foi suspenso do seu manejo. **Discussão:** Apesar da preocupação habitual com a doença veno-oclusiva hepática no transplante de medula óssea, principalmente nos condicionamentos com bussulfano, esta é mais comumente observada nos transplantes alogênicos. Entretanto, aqui se destaca o desenvolvimento do quadro clínico após a administração do brentuximabe vedotina, inclusive pela memória recente de eventos semelhantes com uma também droga-alvo de membrana, gemtuzumabe ozogamicina. A revisão literária sobre os efeitos colaterais do brentuximabe apenas demonstra piora de função hepática, sem relato dessa complicação. **Conclusão:** Relata-se um caso de doença veno-oclusiva hepática desenvolvida após a administração de brentuximabe como manutenção e discute-se a associação como evento causal.

215. PROTEOMIC PROFILES DELINEATE TWO DIFFERENT TYPES OF RESPONSE TO HSP90 INHIBITOR CELASTROL IN HODGKIN AND REED-STERNBERG CELLS

Segges P^a, Corrêa S^b, Rocher BD^c, Vera-Lozada G^a, Krsticevic F^d, Arce D^d, Abdelhay E^b, Hassan R^a

^a Laboratório de Oncovirologia, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Laboratório Célula-Tronco, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Laboratório de Pesquisa sobre o Tímo, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Centro Internacional Franco Argentino de Ciencias de la Información y de Sistemas (CIFASIS), Rosario, Argentina

Introduction: In classical Hodgkin's lymphoma (cHL), the identification of reliable prognostic factors and the development of less toxic therapeutic agents are an ongoing goal. In cancer chemoprevention, the use of natural compounds represents a promising strategy in the search for novel therapeutic agents. **Aim:** In this study, the effects of celastrol, a HSP90 inhibitor, were determined on cHL-derived cell lines (KM-H2 and L428). We also applied a proteomic approach to reveal the potential targets being modulated by celastrol. **Materials and methods:** Colorimetric assay (WST-1 based) was used to evaluate the viability of the cells following treatment with celastrol. The effect of celastrol on the apoptotic rate of the cells was evaluated by flow cytometry using Annexin V/PI staining assay, while caspase-3 and -7 activities were measured by luminescent Caspase-Glo™ assay. The proteomic approach applied in this study was the nano-UPLC tandem nano-ESI-HDMSE method, and *in silico* analysis was performed using GeneGO Metacore™ software. Validation of proteins was carried out with Western blot analysis. **Results and Discussion:** Here, we describe two different behaviors exhibited by H-RS cells. Celastrol treatment exhibited a time- and dose-dependent growth inhibition of KM-H2 cells (IC50 = 1 µM, 24 h), arresting the cell cycle in G0/G1 and triggering apoptosis with caspase-3,7 activation. For L428 cells, no significant dose-dependent reduction in cell viability nor significant changes in cell cycle or apoptosis induction were observed, even at high doses (5.0 µM) and time (48 h). Through a proteomics approach, we have shown that celastrol perturbs multiple signaling pathways, which mainly involves the MAPK kinase pathway, metabolism, dysregulation of protein folding, proteolysis, protein trafficking and cytoskeleton organization. However, the major effect was to modulate the protein homeostasis and the stress response pathways. Celastrol's toxicity was associated with down-regulated expression of RAS, ERK1/2 and c-Fos, which we identify as the mechanism of celastrol-mediated apoptosis in KM-H2. In L428 cells, celastrol treatment resulted in increased expression of chaperones and co-chaperones. Moreover, a correlation was observed between HSP27 expression and the response or resistance to celastrol in cHL cell lines, where L428 cells displayed a strong increase in HSP27 levels, whereas a prominent decrease was seen in KM-H2 cells, at protein and mRNA levels. Together, our results point to a mechanism of stress tolerance and celastrol resistance involving HSP27 in L428 cells. **Conclusion:** This study provides the first evidence of the potential role of celastrol, a HSP90 inhibitor, in regulating the growth and survival of H-RS cells. Our work suggests celastrol as a promising anti-tumoral compound and discloses HSP90 and HSP27 inhibitions as candidate targets in cHL.

216. LINFOMA DE HODGKIN REFRATÁRIO E RECIDIVADO PÓS-TRANSPLANTE. REMISSÃO COMPLETA APÓS USO DE BRENTUXIMABE: RELATO DE CASO

Fernandes MAC^{a,b,c}, Fernandes MI^d, Sousa TMN^a, Fialho ECE^c, Pimenta FCF^{b,c}, Cruz LBD^{b,c}

^a Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, PB, Brasil

^b Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^c Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

^d Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, PB, Brasil

Objetivos: Descrever a eficácia do brentuximabe vedotina em paciente com linfoma de Hodgkin refratário a 5 esquemas de quimioterapia, em recidiva após transplante de medula óssea. **Material e métodos:** Relato de caso realizado através da análise de prontuário de paciente em acompanhamento no ambulatório do Hospital Napoleão Laureano. **Relato de caso:** Paciente masculino, 40 anos, portador de linfoma de Hodgkin (LH) diagnosticado em junho de 2003, estágio IB, realizou tratamento quimioterápico com esquema ABVD em 4 ciclos, seguido de radioterapia, obtendo resposta completa, cintilografia com gálio sem alterações. Em outubro de 2007, apresentou recidiva da doença com linfadenomegalia retroperitoneal e inguinal observada através de tomografia de abdome total. Realizada nova biópsia em gânglio inguinal que confirmou LH celularidade mista. Realizou múltiplos esquemas de quimioterapia de resgate (ICE, DHAP e ifosfamida e gencitabina) que proporcionaram sempre resposta parcial, com persistência de discreta linfadenomegalia inguinal à direita. O paciente foi encaminhado para transplante de medula óssea autólogo, que foi realizado em julho de 2011. Em novembro de 2012, ocorreu nova recidiva, PET-CT mostrou hi-

permetabolismo glicolítico em cadeias mediastinais, paratraqueal direita, inguinal esquerda e baço. Realizou BEACOPP 4 ciclos com resposta completa. Devido à ausência de doador compatível não foi indicado transplante alogênico. Em julho de 2015, nova recidiva foi evidenciada através do PET-CT, ocasião em que foi indicado brentuximabe vedotina na dose de 1,8 mg/kg a cada 3 semanas, num total de 16 aplicações, obtendo remissão completa já após sexto ciclo, através de PET-CT. **Discussão:** A brentuximabe vedotina, anticorpo monoclonal anti-CD30, representa uma inovação no tratamento do linfoma de Hodgkin com resposta parcial ou completa em pacientes refratários a vários esquemas de quimioterapia, com baixa toxicidade. **Conclusão:** O paciente descrito apresentou excelente resposta ao tratamento, mostrando a eficácia do brentuximabe em momento no qual já não existiam alternativas terapêuticas.

217. LINFOMA DE HODGKIN E ESCLEROMIXEDEMA: RELATO DE CASO

Pereira CCA, Fiscina LS, Araújo NC, Dias MA, Santos JA, Crusó EQ, Caldas LM, Savino MA, Arruda GB

Hospital das Clínicas, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: Escleromixedema é uma mucinose cutânea primária caracterizada por erupção papulosa e esclerodermoide da pele acometida, associada a gamopatia monoclonal e manifestações sistêmicas. Por tratar-se de uma doença rara, os dados relacionados ao curso, prognóstico e tratamento são limitados na literatura. **Relato de caso:** Paciente de 26 anos, masculino, admitido no serviço de Onco-Hematologia do Hospital das Clínicas – Universidade Federal da Bahia, em maio de 2017. Referia prurido generalizado intenso há três anos associado a lesões micropapulares e pustulosas de início em membros inferiores, ascendendo até segmento cefálico. Evoluiu com madarose, rarefação generalizada de pelos, espessamento dos pavilhões auriculares, quirodactilos e infiltração difusa de pele. Relatava episódios de febre vespertina intermitente e perda de 17 kg no último ano. Ao exame, além de alterações cutâneas, notava-se linfonodo supraclavicular esquerdo. Tem relato de crise convulsiva tônico-clônica há 2 anos, que recorreu por duas vezes, sem diagnóstico definido. Investigação inicial com testes alérgicos, perfil tireoidiano, marcadores autoimunes, sorologias virais, baciloscopia de linfa e TC de crânio resultaram negativos. Realizada biópsia cutânea que identificou fibrose dérmica e aumento de mucina, sugestiva de escleromixedema. Afastado amiloidose, linfoma cutâneo e hanseníase. Eletroforese e imunofixação de proteínas séricas negativas. Radiografia de tórax com massa mediastinal cuja biópsia foi compatível com linfoma de Hodgkin (LH) clássico, subtipo esclerose nodular. Estádio IIXB, IPS 3. **Discussão:** Escleromixedema é uma doença rara, sem predileção quanto ao sexo ou raça, acometendo principalmente adultos. O diagnóstico baseia-se na presença de erupção papular e esclerodermoide generalizada, evidência microscópica de deposição de mucina, proliferação fibroblástica com fibrose e detecção de gamopatia monoclonal, na ausência de desordem tireoidiana. Gamopatia monoclonal está presente na maioria dos pacientes (cerca de 80% dos casos nas séries descritas), sendo o padrão IgG Lambda o mais comum. O papel da proteína monoclonal não é claro, não sabendo se representa um fenômeno primário ou secundário na patogênese da doença. O curso desta patologia é crônico e imprevisível, com manifestações sistêmicas em cerca de 70% dos casos (incluindo acometimento neurológico, reumatológico, cardiovascular, gastrointestinal, pulmonar e renal). O tratamento não é bem estabelecido, envolvendo corticoterapia, imunoglobulina intravenosa, plasmáfereze, melfalano e talidomida. A relação da mucinose com neoplasias hematológicas linfoproliferativas é conhecida, com casos descritos relacionados ao linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldenström. Nosso caso é singular, por sua associação com LH. Acreditamos que a relação entre o escleromixedema e LH não é ao acaso. Nosso paciente iniciou tratamento com protocolo ABVD, associado com corticoterapia sistêmica, atualmente no 3º ciclo, evoluindo com resolução de adenopatia periférica, além de melhora parcial e progressiva de prurido e lesões cutâneas, sem novos sintomas neurológicos. **Conclusão:** A associação entre escleromixedema e doenças linfoproliferativas é bem descrita, porém rara. A associação com LH foi citada em série de casos publicados. São necessários estudos adicionais para elucidação da patogênese, prognóstico e tratamento desses casos.

218. SALMONELOSE SEPTICÊMICA PROLONGADA EM PACIENTE COM LINFOMA DE HODGKIN: RELATO DE CASO

Júnior CRRL, Filho SMMF, Lopes JMDS, Porto BKW, Silva VTB

Hospital Getúlio Vargas, Recife, PE, Brasil

Introdução: Salmonelose septicêmica prolongada é uma entidade clínica distinta da febre tifoide, caracterizada por febre irregular prolongada e hepatoesplenomegalia, decorrente da infecção por salmonela. Manifestações extraintestinais da infecção são possíveis em pacientes com imunodeficiência, principalmente celular, sendo que malignidades hematológicas estão entre os fatores de risco para essa doença. **Objetivo:** Descrever caso de salmonelose septicêmica prolongada em paciente com linfoma de Hodgkin, subtipo esclerose nodular, da enfermagem de clínica médica do Hospital Getúlio Vargas (Recife). **Material e método:** Estudo clínico-laboratorial retrospectivo do caso. **Relato de caso:** Paciente masculino, 58 anos, natural e procedente de Barreiros (PE), vigilante, previamente hígido, foi admitido com febre vespertina há 6 meses e perda de peso (11 kg em 5 meses). Ao exame físico, notava-se linfonodomegalia endurecida e indolor em cadeia cervical, além de hepatomegalia palpável a 2 cm do rebordo costal direito. Nos exames laboratoriais admissionais, apresentava uma pancitopenia: hemoglobina de 8,2; leucócitos totais de 2800 (diferencial com 9% de linfócitos, 82,6% de segmentados, 1,2% de eosinófilos e 5,2% de monócitos); plaquetometria de 105.000. Hemoculturas com crescimento de *Salmonella* sensível à ampicilina, cefazidima e ceftriaxona; parcialmente resistente a quinolonas. Realizado ceftriaxona por 14 dias e dose única de praziquantel, porém o quadro febril não foi superado. Tomografia de abdômen com hepatoesplenomegalia, espessamento tecido periportal e linfonodomegalia periaórtica. Ecocardiograma transtorácico sem vegetações; baciloscopias foram negativas, assim como sorologias para hepatites B e C, leishmaniose visceral e teste rápido para HIV. Assim, foi realizada biópsia de linfonodo cervical conclusiva para linfoma de Hodgkin, subtipo esclerose nodular. Paciente evoluiu com pneumonia hospitalar, indo a óbito antes de realizar tratamento quimioterápico. **Discussão:** Infecção por salmonela pode se manifestar na forma gastrointestinal em pacientes imunocompetentes. Contudo, em pacientes com imunodeficiência celular pode apresentar doença extraintestinal. 5% dos casos sintomáticos desenvolvem bacteremia, enquanto menos de 1% apresentam-se como endocardite, infecção do trato urinário, osteomielite e infecção de partes moles. A coinfeção pela esquistossomose é explicada pela presença da bactéria no tegumento do parasita, tendo a pili como fator fundamental nesse processo. Logo, o tratamento para esquistossomose faz-se necessário para a eliminação da bactéria. Outra consideração é o papel da hemólise na infecção por salmonela. Tal agente está relacionado a doenças nas quais a hemólise está presente, como malária, bartonelose, anemia falciforme e linfomas. Paciente com fatores de risco supracitados possuem maior chance de bacteremia primária, apresentando pior evolução clínica. **Conclusão:** Salmonelose septicêmica prolongada está relacionada a pacientes com imunossupressão, sendo um marcador clínico de gravidade. O caso descreve uma manifestação rara de uma infecção comum em um paciente com diagnóstico de linfoma de Hodgkin.

219. LINFOMA DE HODGKIN COM RECAÍDA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE CASO

Leão LBC, Rodrigues RAA, Reis CRMD, Quintas RVO, Berg AVVD, Carneiro TX, Lima JM

Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um paciente com linfoma de Hodgkin com recaída em sistema nervoso central, atendido no Hospital Ophir Loyola (HOL), em Belém (Pará). **Material e Métodos:** O estudo caracteriza-se como descritivo, observacional. Os dados deste trabalho foram obtidos por meio de revisão do prontuário do paciente e revisão da literatura. **Resultados:** Paciente RPC, sexo masculino, 22 anos, recebeu diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH) em janeiro de 2013. Estadiamento de Ann Arbor IIIB. Foi realizado o protocolo de quimioterapia ABVD – 6 ciclos, até julho de 2013. As tomografias de controle pós-tratamento mostraram linfonodos retroperitoneais, sendo o maior com cerca de 1,3 cm, sem captação de contraste. Houve significativa melhora clínica. No entanto, em setembro de 2013, paciente retorna com sinais de recidiva da doença. Com múltiplas lesões nas vértebras lombares, sacro e cristas ilíacas, evidenciadas em ressonância magnética de coluna lombossacra. Devido à difi-

culdade para realização de nova biópsia, foi iniciado o protocolo ICE, em outubro de 2013. Após o quarto ciclo, o paciente ainda apresentava linfonodomegalias, porém sem evidências de doença em exames de imagem. Em julho de 2014, ele retorna com sintomas B e adenomegalias generalizadas, sendo então iniciado o protocolo GDP. Não houve melhora da linfonodomegalia difusa, sendo, portanto, iniciado o protocolo DHAP em novembro de 2014. Após este protocolo, os exames de imagem mostravam persistência de linfonodomegalia difusa e extenso comprometimento esquelético. Em agosto de 2015, iniciou-se o brentuximabe vedotina, com importante melhora clínica, desaparecimento de sintomas B e linfonodomegalias. Porém, a medicação foi suspensa após o 8º ciclo, devido à neuropatia, com parestesia em membros superiores. Ainda assim, o paciente evoluiu com paraplegia crural, perda de força muscular no tronco e retorno da febre. Ressonância de crânio mostrou formação expansiva, extra-axial, na porção inferior dos lobos frontal e temporal, estendendo-se para a órbita direita, medindo 4,3 × 2,5 × 2,4 cm, com intenso realce pelo contraste e edema vasogênico no parênquima cerebral junto à lesão. Enquanto aguardava realização de biópsia do sistema nervoso central, o paciente evoluiu a óbito. **Discussão:** Não se tem o conhecimento de fatores de risco para o acometimento do SNC na Doença de Hodgkin, porém sugere-se relação causal com infecção prévia pelo vírus Epstein-Barr e/ou imunodeficiências. No estudo de Halder e Kashyap de 2016 observou-se uma evolução de 47 meses desde o diagnóstico de LH até o surgimento de sintomas neurológicos. No caso em questão, o paciente apresentou os primeiros sinais meníngeos após 32 meses de seu diagnóstico, concordando com o estudo de Halder e Kashyap. O tratamento para o LH em sistema nervoso central varia e ainda não está bem esclarecido. Pode-se realizar cirurgia, radiação ou quimioterapia. Nos casos de LH refratário, a abordagem terapêutica inclui uma quimioterapia de segunda linha que deve incluir fármacos não utilizados na abordagem inicial, sendo especialmente importante nos casos de recaída em menos de um ano ou doença primária refratária. **Conclusão:** O acometimento do SNC em LH é extremamente raro, não havendo ainda consenso para guiar o tratamento desses pacientes, que possuem prognóstico reservado, mesmo após tratamento com radioterapia e quimioterapia sistêmica.

220. BRENTUXIMABE NOVO ARSENAL NO LINFOMA DE HODGKIN REFRATÁRIO/RECIDIVANTE. USO NO PRÉ-TRANSPLANTE: RELATO DE CASO

Fernandes MAC^{a,b}, Fernandes MI^c, Sousa TMN^d, Fialho ECF^b, Pimenta FCF^{a,b}, Cruz LBD^{a,b}

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^b Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

^c Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, PB, Brasil

^d Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Relatar a efetividade do brentuximabe vedotina em paciente com linfoma de Hodgkin refratário a vários esquemas quimioterápicos com o objetivo de viabilizar o transplante. **Material e métodos:** Relato de caso através da análise do prontuário e coleta de dados adquiridos no acompanhamento de paciente no Hospital Napoleão Laureano. **Relato de caso:** L.N.C., 24 anos, sexo feminino, portadora de linfoma de Hodgkin, diagnosticada em julho de 2011, estágio IIB, iniciou tratamento quimioterápico com esquema ABVD 6 ciclos, porém doença refratária, conforme documentado pelo PET-CT. A partir deste momento, realizou múltiplos esquemas de quimioterapia de resgate (BEACOPP, GDP, ICE). Em maio 2015, após esquema ICE, atingiu remissão completa, confirmada através de PET-CT, ocasião em que foi encaminhada para serviço de Transplante de Medula Óssea (TMO). Em janeiro de 2016, ainda em lista de espera para realização do procedimento, apresentou atividade de doença supra e infradiaphragmática. Foi indicado tratamento com Brentuximabe vedotina na dose de 1,8 mg/kg a cada 3 semanas. A remissão completa foi documentada após oitavo ciclo, quando a paciente foi reencaminhada ao serviço de TMO. A programação inicial era realizar o transplante e complementar com mais seis ciclos de brentuximabe, mas devido ao atraso na realização do procedimento, a paciente recebeu 16 ciclos da medicação. Atualmente a paciente encontra-se em remissão completa. **Discussão:** A remissão completa através do uso brentuximabe vedotina em doença de difícil controle, registrado nesta paciente, comprova, conforme descrito na literatura, a eficácia desta droga no linfoma de Hodgkin. **Conclusão:** A ação seletiva do brentuximabe vedotina faz dele uma excelente ferramenta no arsenal terapêutico, que deve ser inserida não só na manuten-

ção pós-TMO, mas também como indutor de remissão em linfomas de Hodgkin refratários.

221. SÍNDROME NEFRÓTICA COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE LINFOMA DE HODGKIN

Colombo CP^a, Schuh DC^a, Brackmann G^a, Candaten MS^b, Almeida DR^b

^a Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

^b Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil

Objetivos: Relatar caso de linfoma de Hodgkin (LH) com primeira manifestação de síndrome nefrótica interpretada como síndrome paraneoplásica. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de prontuário. **Resultados:** Mulher, 13 anos, diagnosticada com síndrome nefrótica há 4 meses, usou prednisona sem resposta e escalonada com ciclosporina. Biópsia renal com glomerulonefrite. Devido à anemia intensa, foi encaminhada para investigação, sendo excluída hemoglobinúria paroxística noturna. Ecografia de abdome total apresentou baço aumentado com nodularidades. Tomografia de tórax e abdome apresentaram, respectivamente, linfonodos mediastinais e paratraqueal inferior direito e linfonodomegalia junto ao hilo hepático e esplenomegalia com nódulos. Linfonodomegalias, realizou biópsia ganglionar que evidenciou LH clássico, esclerose nodular, estágio IV com medula óssea envolvida e IPS favorável. Iniciou protocolo poliquimioterápico ABVD. **Discussão:** LH é um subtipo de linfoma que se caracteriza histologicamente pela presença de células de Reed-Sternberg, associada a células de aspecto inflamatório. O LH clássico, que corresponde a 95% de todos os LH, apresenta distribuição bimodal de incidência, com primeiro pico entre 15 e 30 anos e o segundo após os 50 anos. A manifestação do LH tende a afetar progressivamente cadeias nodais contíguas, com principal queixa o aparecimento de nódulos indolores cervicais e supraclaviculares de crescimento progressivo. A síndrome nefrótica pode ocorrer como síndrome paraneoplásica em pacientes com LH precoce. A fisiopatologia dessa síndrome acontece por deposição de complexos imunes, mediada pelo tumor, nos glomérulos, que ativam o complemento e levam à lesão epitelial, apresentando proteinúria. O padrão patológico usual é a doença por lesão mínima, mas a glomeruloesclerose segmentar focal, que confere manifestação mais grave do mesmo processo patológico, também pode ocorrer. A doença por lesão mínima é responsável por 90% dos casos em crianças; já em jovens e adultos, pode ocorrer de forma idiopática, relacionada ao uso de medicamentos ou pelo LH. A sua progressão está ligada ao linfoma e melhora a partir do tratamento desse associado a corticosteroides. Portanto, por ser uma característica inicial incomum do LH, síndrome nefrótica deve ser lembrada como uma das formas primordiais de apresentação dessa neoplasia para ocorrer um diagnóstico precoce. **Conclusão:** O presente relato enfatiza a importância do raciocínio clínico para o diagnóstico precoce. Síndromes paraneoplásicas estão presentes em até 20% das malignidades, e tornam complicados o diagnóstico e tratamento. Frente a apresentações clínicas incomuns, o médico deve ter suspeição para uma possível neoplasia. Síndrome nefrótica tem sido associada a neoplasias malignas, particularmente as hematológicas, como LH, não Hodgkin e leucemia, e os sintomas nefróticos regredem com o tratamento adequado ao linfoma. Portanto, torna-se imprescindível a disseminação do caso para facilitar seu reconhecimento na prática, a fim de reduzir morbimortalidade.

222. LINFOMA DE HODGKIN COM CARACTERÍSTICA NÃO HODGKIN CD20+: RELATO DE CASO

Brackmann G^a, Schuh DC^a, Colombo CP^a, Candaten MS^b, Almeida DR^b

^a Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

^b Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil

Objetivos: Relatar caso incomum de linfoma de Hodgkin de predominância linfocitária nodular, com característica não Hodgkin: área em transformação para linfoma difuso de grandes células B. **Materiais e métodos:** Análise retrospectiva de prontuário. **Resultados:** Mulher, 25 anos, diagnosticada com linfoma de Hodgkin linfocitário com área em transformação para linfoma difuso de grandes células B, em 2015, através de biópsia ganglionar inguinal (esquerdo), presença de CD30+, CD20+, CD3+ e Ki67 70%, IPI de baixo risco. BMO sem anormalidades. Ao exame físico, adenomegalia palpável em região inguinal direita. Citogenética 46,XX[22]. Fez terapia com rituximabe associado a ABVD até maio de 2016. Paciente segue em remissão hematológica. **Discussão:** LH é uma doença maligna

com presença característica de células Reed-Sternberg. Surge do centro germinal ou pós-germinal das células B. No Brasil, é mais comum no adulto jovem, 15 a 40 anos, com pico entre 25 e 30 anos. Classifica-se em duas categorias: LH com predominância linfocitária nodular (LHPLN) e LH clássico. A LHPLN tem características do centro germinal e apresenta-se de forma indolente. Rearranjos de BCL6 são observados em uma minoria de casos. Sintomas sistêmicos geralmente estão ausentes nesse subtipo de Hodgkin. As células da LHPLN são CD45+, BCL6+, CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+, BCL6+ e CD15-; raramente expressam CD30. **Conclusão:** Relatar casos diferenciados mostra a importância do reconhecimento da doença e suas variabilidades em cada indivíduo, como esse LH que apresenta CD20+, característica específica de um LNH. Em razão disso, é importante a divulgação dessa variante clínica a fim de facilitar seu reconhecimento na prática médica, para adequação da terapia e seguimento, pois, a positividade do marcador e a presença de sintomas B estão relacionadas, de forma independente, com o pior prognóstico e a refratariedade do LH clássico ao tratamento inicial com o esquema ABVD.

223. LINFOMA DE HODGKIN NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE CASO

Pinheiro AMR^a, Miranda CCAAM^a, Pitombeira MH^b, Araújo AK^c, Linhares MM^a, Pinto VPT^a, Menezes RSP^c, Parente RMM^c, Brito ILP^a, Aragão DS^c

^a Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, CE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

^c Hemocentro Regional de Sobral (HRS), Sobral, CE, Brasil

Objetivos: Ressaltar a importância do diagnóstico diferencial diante de um quadro de lesões expansivas em ressonância magnética de encéfalo associadas a sintomas neurológicos. **Materiais e métodos:** Trata-se de relato de caso de paciente acompanhado pelos autores no ambulatório de Onco-Hematologia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral (SCMS). **Discussão:** O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia do tecido linfóide e raramente envolve o sistema nervoso central (SNC), mesmo em população HIV positivo, considerada de maior risco. RFV, feminino, 62 anos, admitida no ambulatório de hematologia da SCMS, em fevereiro de 2014, doente desde abril de 2013 quando, em tratamento para psoríase, iniciou quadro de palidez progressiva, febre e aumento de baço. Realizou biópsia de gânglios intestinais, que mostrou neoplasia maligna indiferenciada e imuno-histoquímica conclusiva para LH variante depleção linfocitária. Foi admitida no serviço em estado geral grave, bastante debilitada, apática, taquicárdica, abdome globoso de difícil exame, em anasarca e desidratada. Paciente foi internada para estabilização e realização de exames para estadiamento, sendo classificada como IIIB (comprometimento bilateral do mediastino e medula óssea normal). Realizou 6 ciclos do protocolo ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina), com boa tolerabilidade e remissão da doença. Em outubro de 2015, a paciente retorna ao ambulatório fora de terapia com queixa de parestesias em membros direitos, sem deambular e com dificuldade na fala. Diante da hipótese diagnóstica de acidente vascular cerebral, foi encaminhada para o serviço de neurologia. O laudo da tomografia de crânio foi "lesão de aspecto nodular frontal esquerda medindo 2,2 cm nos cortes axiais com extenso edema ao redor, comprimindo o cornó anterior do ventrículo lateral desse lado: compatível com neoplasia frontal esquerda (neuroblastoma? Metástase?)"; a RM mostrou lesão extra-axial frontal esquerda medindo 2,5 × 2,3 × 1,5 cm, com edema na substância branca frontal desse lado, com intenso e homogêneo reforço após uso de contraste intravenoso paramagnético com restrição à difusão e sem conteúdo hemático na sequência ponderada em T2* GRE; a lesão apresenta cauda dual anterior compatível com meningioma frontal esquerdo". Paciente foi submetida a cirurgia neurológica em janeiro de 2016, tendo como relatório da patologia um "parênquima cerebral exibindo proliferação de células linfóides de padrão nodular compostas por linfócitos pequenos e alguma células grandes multinucleadas com nucléolos evidentes (RS-like) em meio a raro eosinófilos e extenso estroma escleróticos, gliose em parênquima cerebral; presença de acometimento de proliferação linfóide em paquimeninge e imuno-histoquímica com painel positivo para anticorpo CD 30, CD15, MUM-1, PAX-5, EBV (LMP1), em conjunto o achado morfológico é consistente com parênquima cerebral infiltrado por linfoma de Hodgkin clássico". Paciente foi submetida a novo ciclo de quimioterapia, agora protocolo ICE (etoposídeo, ifosfamida e carboplatina), com boa tolerabilidade, evolui com regressão do tumor, livre de doença até o momento. **Conclusão:** Apesar de ser uma condição rara no LH, o acometimento do

sistema nervoso central deve ser lembrado como um possível diagnóstico no contexto de alterações neurológicas, seja no quadro inicial ou nas recidivas dessa doença.

224. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE ASSOCIADA À RECAÍDA DE LINFOMA DE HODGKIN

Reis CRMD, Quintas RVO, Leão LBC, Rodrigues RAA, Lima JM, Silva CAM, Nascimento DMD

Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um paciente com anemia hemolítica autoimune (AHAI) associada à recaída de linfoma de Hodgkin (LH), atendido no Hospital Ophir Loyola, em Belém (PA). **Material e métodos:** O estudo é descritivo observacional. Os dados foram obtidos por meio de revisão do prontuário do paciente e revisão da literatura. **Resultados:** Paciente E.S.F., sexo masculino, 31 anos, teve diagnóstico de LH, esclerose nodular, em agosto de 2010 com estadiamento clínico IVB e bulky cervical. Foi submetido à quimioterapia com protocolo ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina) 8 ciclos, associado à radioterapia. O reestadiamento pós-tratamento em 2012 evidenciou remissão completa. Em janeiro de 2014, apresentou aumento de linfonodo supraclavicular, febre e perda ponderal. Novamente biopsiado e diagnosticado com LH em recaída. Iniciado protocolo ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposídeo), interrompido após 2º ciclo devido a problemas pessoais. Reiniciado tratamento com mais 4 ciclos, até maio de 2015, com remissão da doença, porém sem condições sociais para transplante autólogo de células-tronco hematopoieticas. Após 3 anos, em janeiro de 2017, iniciou quadro de icterícia 2+/4+, colúria e dispneia. Os exames laboratoriais evidenciaram: hemoglobina: 1,9 g/dL; bilirrubina direta: 2 mg/dL; bilirrubina indireta: 2,9 mg/dL, Coombs direto positivo (3+), autocontrole positivo (3+), pesquisas de anticorpos irregulares positiva e identificada presença de autoanticorpos da classe IgG (3+) e C3d (3+). Configurando diagnóstico de AHAH por anticorpo quente. Em investigação adicional, o mesmo apresentava linfodomegalia axilar esquerda, retroperitoneal e pélvica, além de hepatoesplenomegalia. Realizado pulsoterapia com metilprednisolona, seguido de prednisona em altas doses com pouco incremento de hemoglobina (Hb: 4,8 g/dL). Após falha da terapia com esteroide, prescrita imunoglobulina humana por 2 dias, porém sem resposta clínica. Optado por iniciar rituximabe por 4 ciclos, ao qual paciente apresentou boa resposta, com incremento significativo de hemoglobina (Hb: 9,4 g/dL) e estabilização do quadro clínico. Realizada biópsia de linfonodo abdominal, esta positiva para nova recaída de LH. **Discussão:** A AHAH é a síndrome autoimune mais comumente associada a malignidade hematológica, ocorrendo em maior frequência na leucemia linfocítica crônica e em alguns tipos de linfomas não Hodgkin, sendo rara em LH. Em um estudo feito por DIMOU et al. (2012), a maioria dos pacientes apresentava doença avançada ao diagnóstico (estágio III ou IV) e, segundo FENG et al. (2012), em 57% dos casos os autoanticorpos pertencem a classe IgG e/ou C3. O paciente apresentado possuía anticorpos IgG 3+ e C3d 3+, além de estadiamento avançado, concordando com a literatura. A terapia de primeira linha para AHAH por anticorpo quente são os corticosteroides com altas taxas de resposta (70 a 85%). Como segunda linha pode-se optar por esplenectomia, rituximabe e drogas imunossupressoras. A AHAH refratária requer uma investigação diagnóstica de doença subjacente, pois o tratamento da hemólise pode requerer o controle da doença base. No caso relatado, o paciente necessitou de terapia de segunda linha, rituximabe, para melhor controle da hemólise. **Conclusão:** A associação entre AHAH e LH é rara, porém a ocorrência de AHAH em pacientes previamente diagnosticados LH pode ser um indicativo de recaída da doença.

225. LINFOMA DE HODGKIN E GRAVIDEZ: REVISÃO DA LITERATURA

Gomes CF, Silva JC, Carvalho NDT, Campos T, Torres HFI, Catelli DH, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Avaliar a informação disponível na literatura atual quanto ao manejo de linfoma de Hodgkin (LH) na gravidez. **Material e métodos:** Foram pesquisados no PubMed os termos "Hodgkin disease" e "Pregnancy Complications, Neoplastic", filtrando trabalhos dos últimos 10 anos. Dos 41 artigos disponíveis, 15 foram elegíveis pois descreviam um ou mais

das variáveis avaliadas: 1) como diagnosticar LH na gravidez, 2) como estadiar LH na gravidez, 3) como e quando tratar LH na gravidez e 4) quais são os efeitos do tratamento no feto. **Resultados:** Três trabalhos discutiram a abordagem diagnóstica de LH na gravidez. Todos ressaltaram a necessidade de minimizar procedimentos invasivos, mas declararam a necessidade de biópsia de tecido. Pediram também cuidado na avaliação de anemia, aumento de LDH e VHS, pois estes encontram-se alterados já pela gravidez. Nove artigos discutiam a melhor forma de estadiamento do LH. Todos ressaltaram que a realização de TC abdominal está proscrita. Há consenso em utilizar ressonância nuclear magnética e ultrassom como alternativas ao uso de PET-CT. Em um artigo, há a descrição da dosagem de absorção de F-FDG por tecidos fetais em dosagem maior do que a materna. A biópsia de medula foi indicada por dois autores como necessárias quando a paciente apresenta anormalidades no hemograma. Dez artigos discutiam a melhor abordagem terapêutica na gestante com LH. Houve consenso em dividir as abordagens entre estádios da doença e trimestres da gravidez. Seis trabalhos destacaram que, no segundo e terceiro trimestre, o tratamento com ABVD por 2 a 6 ciclos é seguro. No primeiro trimestre da gravidez, caso a doença estivesse em estágio inicial, orientaram adiar o tratamento até, pelo menos, o segundo trimestre. Porém se doença sintomática, levantaram a possibilidade de optar por vimblastina ou corticoide em monoterapia até alcançar o segundo trimestre e então iniciar ABVD. Um trabalho relatou o uso de EVA no segundo e terceiro trimestre e ABVD no pós-parto com boa resposta para a mãe. Nenhum artigo sugeriu o uso de BEACOPP. Quatro autores defenderam a radioterapia com proteção abdominal para casos de doença bulky acometendo linfonodos supradiaphragmáticos. Sete artigos traziam as consequências aos filhos de mães submetidas a tratamento para LH. A quimioterapia contra o LH aumentou o risco de abortos, malformações e partos pré-termos. A radioterapia está ligada a discrasias sanguíneas e leucemia anos mais tarde. **Discussão:** A escassez de casos de mulheres grávidas em vigência de um tratamento para LH torna o estabelecimento de um guideline difícil. Portanto a revisão da literatura mais atual indica a opinião de experts e a descrição de casos. A decisão da terapia deve ser individualizada e trabalhada com uma equipe multidisciplinar levando em consideração a vontade da paciente. **Conclusão:** A abordagem diagnóstica, estadiamento e manejo da mulher grávida com LH deve ser realizada tentando evitar danos ao feto sem acrescentar riscos à mãe.

226. DESFECHO DOS PACIENTES COM LINFOMA DE HODGKIN REFRATÁRIOS OU RECIDIVADOS APÓS A PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO, QUE ACOMPANHAM NA SANTA CASA MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO

Lopes MAVF, Carvalho CB, Fortier SC, Franco BT, Siva GF, Negreiros ES, Chiattonne CS, Rocha TMBS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Analisar a evolução dos pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin refratários ou recidivados após a primeira linha de tratamento, que acompanham na Santa Casa Misericórdia de São Paulo. **Material e métodos:** Revisão de prontuários de 55 pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin entre abril/1994 a agosto/2015 que acompanham na Santa Casa e que progrediram a doença após a primeira linha de tratamento. Foram excluídos os pacientes com informações incompletas. **Resultados e discussão:** Os pacientes avaliados apresentaram uma mediana de idade de 30 anos com a mediana de tempo entre a primeira e segunda linha de tratamento de 16 meses (variando de 1 a 162 meses). A primeira linha mais utilizada nestes pacientes foi ABVD (90,9%). Apesar dos trabalhos realizados com diferentes taxas de resposta aos tratamentos de resgate oferecidos a estes pacientes, não há uma comparação entre estas terapias. Dessa forma, não há consenso a respeito de qual seria o tratamento padrão a ser utilizado como resgate nos pacientes recidivados ou refratários. Em nossa amostra, o IGEV foi o mais utilizado (75,9%) como segunda linha de tratamento, seguido do ICE (11,1%). As taxas de resposta global foram de 65,9% nos pacientes que utilizaram IGEV e 50% naqueles que receberam o esquema ICE. Segundo a literatura, a taxa de resposta global ao ICE é 85% e naqueles esquemas com gencitabina, a taxa de resposta chega a 70%. Dos pacientes submetidos a IGEV, 17 eram refratários primários e 70,6% destes tiveram resposta global enquanto 24% eram recidivados e 62,5% tiveram resposta global. Dos pacientes que não apresentaram resposta à quimioterapia de segunda linha e foram

submetidos a um novo esquema de resgate ($n = 16$), 90,9% dos que fizeram DHAP ($n = 11$) apresentaram resposta parcial e os 4 (100%) pacientes que fizeram IGEV apresentaram resposta. Dos pacientes que foram refratários ao IGEV em segunda linha e foram submetidos ao DHAP como terceira linha ($n = 11$), atualmente 54,6% encontram-se vivos. Destes, 8 tinham sido refratários ao IGEV e apresentaram uma resposta parcial ao DHAP.

Conclusão: Em nossa amostra, o IGEV teve uma boa resposta global nos pacientes refratários e recidivados a primeira linha de tratamento. Naqueles refratários ao IGEV, o DHAP se mostrou uma opção aceitável.

227. COMPARAÇÃO ENTRE ESCORE INTERNACIONAL DE PROGNÓSTICO (IPS-7) E O ESCORE DE PROGNÓSTICO SIMPLIFICADO (IPS-3) PARA LINFOMA DE HODGKIN AVANÇADO DOS PACIENTES ACOMPANHADOS NA ISCMSP

Souza NT, Siva GF, Fischer T, Franco BT, Zing NPC, Negreiros ES, Giordano AMG, Fortier SC, Chiattonne CS, Rocha TMBS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar a aplicabilidade do escore prognóstico de linfoma de Hodgkin (LH) avançado IPS-3 nos pacientes acompanhados no serviço de onco-hematologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Validar o escore IPS-7 nesta mesma coorte. **Métodos:** Foram coletados dados em prontuários de 232 pacientes diagnosticados com LH no período de 1993 a 2017. As variáveis extraídas de prontuário foram: sexo, idade, estadiamento, leucemia, linfometria, albuminemia, nível de hemoglobina sérica (IPS-7), resposta ao tratamento, recidiva, vivo com ou sem doença. Nesta coorte, foram aplicados testes para validar o escore IPS-7 e testado para validar o escore IPS-3 (idade, estadiamento e hemoglobina). Pacientes foram agrupados em baixo risco (IPS & Lt; 3/7) ou nenhum (1 ponto do IPS-3); risco intermediário (pacientes com 2 pontos no IPS-3) e alto risco (se 3 pontos no IPS-3 e & Gt; ou igual 4 pontos IPS-7). **Resultados:** Quando avaliados os pacientes classificados como alto risco pelo IPS7 ($n = 95$ - 40%), apenas 9% foram considerados alto risco pelo IPS3, porém quando avaliados os pacientes de baixo risco segundo o IPS7 ($n = 139$), 98% também foram considerados de baixo risco pelo IPS3. Quando as variáveis foram analisadas de forma isolada, foi observado que a albumina menor que 4 g/dL teve impacto na sobrevida global dos pacientes ($p = 0,02$) assim como o estadiamento IV ($p = 0,00$). Quando comparadas as curvas de sobrevida global entre os grupos de risco do IPS3, os classificados como baixo risco apresentaram uma diferença estatisticamente significativa com os demais grupos ($p = 0,04$ e $p = 0,02$ com os grupos intermediário e alto, respectivamente). Porém os grupos intermediário e alto não tiveram curvas de sobrevida global estatisticamente distintas entre si. Já o grupo de alto risco identificado a partir do IPS-7 apresentou uma taxa de sobrevida global significativamente menor quando comparado os pacientes classificados como baixo risco por este índice ($p = 0,01$). **Discussão e conclusão:** Em estudo de avaliação do IPS-3 em comparação com IPS-7, foi identificado que os pacientes classificados como baixo risco e risco intermediário tiveram uma melhor avaliação de sobrevida quando foi o utilizado o IPS-3. Entretanto, em alguns pacientes previamente classificados como alto risco pelo IPS-7 e que foram reclassificados como risco intermediário pelo IPS-3, o IPS-7 foi melhor preditor de prognóstico. Na amostra Santa Casa, as variáveis com impacto na sobrevida global dos pacientes foram albumina menor que 4 g/dL e estadiamento IV. O IPS 3 foi um bom índice para identificar apenas os pacientes com baixo risco. O viés deste trabalho está relacionado ao fato do serviço da Santa Casa utilizar protocolo BEACOPP escalonado para os pacientes de alto risco (IPS & gt; 4). Provavelmente por este motivo, o IPS-3 não funciona bem nesta coorte, devendo ser melhor avaliado e validado em coortes que utilizam protocolo padronizado ABVD para todos os pacientes.

228. MULTIFOCAL OSTEONECROSIS IN PATIENTS TREATED FOR HODGKIN LYMPHOMA: AN UNCOMMON BUT DEBILITATING TREATMENT COMPLICATION

Cavalcante EM^a, Brito FDN^b, Penna AMD^b, Langhi MM^a, Carvalho LM^a, Loss SR^a, Dariacchi D^b, Honda E^b, Baiocchi OC^a

^a Centro de Oncologia, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brazil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

Multifocal osteonecrosis (MON) is being recognized as a late and extremely debilitating complication following treatment for classical Hodgkin

lymphoma (cHL). We retrospectively reviewed all patients treated for cHL by our group at one public and one private hospital from 2007 to 2017. The charts were reviewed and the data were tabulated in a predesigned pro forma. Multifocal osteonecrosis was diagnosed by whole-body magnetic resonance imaging (MRI) studies. From a total of 270 patients with cHL treated at the two institutions, MON was diagnosed in four patients (1.48%). Median age at diagnosis of MON was 32 years; two patients were male; all received ABVD protocol. History of high dose corticosteroid use was found in all patients. Symptomatic MON usually developed five years after diagnosis (range: 2 to 8 years), and patients presented osteonecrosis of both femoral necks, bilateral hip, bilateral humeral head and bilateral ankle. All patients underwent bilateral femoral neck replacement and intensive physiotherapy. Interestingly, after femoral neck replacement and physiotherapy, in two cases patients improved mobilization and quality of life with stabilization and even regression of other sites of osteonecrosis. The purpose of our retrospective review is to increase awareness of this rare and debilitating late complication of cHL treatment.

229. RADIOTERAPIA LOCAL ISOLADA COMO TRATAMENTO DE DOENÇA DE HODGKIN EM IDOSA: RELATO DE CASO

Ventura FAMF, Botelho LFB, Campos DB, Coutinho PGC, Chaves DG, Filho WAF, Moraes MMM, Rocha HMF, Abrantes MBSO, Mendes LHP

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Este relato tem o objetivo de demonstrar um tratamento bem-sucedido com radioterapia local isolada em uma idosa frágil portadora de linfoma de Hodgkin subtipo rico em linfócitos. **Material e métodos:** Este trabalho é um estudo de caso do tipo observacional descritivo, realizado a partir da análise do seguimento clínico do paciente, exames laboratoriais e de imagem, documentados em seu prontuário. **Resultados:** Mulher, 81 anos, procurou serviço de hematologia em maio de 2014 com história de linfonodomegalia assintomática em região cervical esquerda, na qual foi realizada biópsia anteriormente à consulta. Negava febre, perda de peso, sudorese noturna e prurido. Ao exame físico, BEG, pesando 47 kg, sem adenomegalias, visceromegalias ou outras anormalidades. A biópsia excisional de linfonodo cervical revelou a presença de célula de Reed-Sternberg com pano de fundo permeado de linfócitos. A imuno-histoquímica positivou para CD30, CD20, CD79A, PAX-5 e negativamente para CD15, CD10, CD3 e CD68. Com esses achados, foi dado o diagnóstico de linfoma de Hodgkin do subtipo rico em linfócitos. O PET-CT de junho de 2014 acusou linfonodos e linfonodomegalias cervicais hipercaptantes, nos níveis IV, V e VI esquerdos, medindo até 1,2 cm com SUV máximo = 4,3, denotando atividade linfoproliferativa em região cervical, sendo considerada com doença em estágio IIA. A paciente foi encaminhada para tratamento baseado em radioterapia (RT) local, na dose total de 36 Gy, encerrando os ciclos em setembro de 2014. Durante as sessões de RT, a paciente evoluiu com perda de peso (5 kg) e sintomas locais, porém demonstrou rápida recuperação ao término do tratamento. Um novo PET-CT pós-RT não revelou atividade linfoproliferativa, estando a paciente em remissão da doença até pelo menos a última avaliação em outubro 2016. **Discussão:** O tratamento de idosos se baseia na terapia combinada de quimioterapia com radioterapia, que é realizada com sucesso em jovens. Contudo, os estudos não abrangem corretamente essa faixa etária, subdimensionando-a, ou mesmo excluindo os idosos frágeis das amostras. Nos pacientes acima de 60 anos é verificado um maior número de relatos de quimiotoxicidade, de óbito por causa do tratamento e de necessidade de diminuir dose terapêutica, abrindo mão da cura do LH. Não há consenso para o tratamento em idosos frágeis, por vezes a conduta é individualizada pelo corpo médico. No relato, a paciente apresenta uma doença localizada, sem fatores de mau prognóstico, excetuando a idade acima de 80 anos. Fez-se a opção por evitar a quimioterapia, e investir em radioterapia em dose com intenção curativa, apenas nos campos envolvidos. A evolução se mostrou favorável, não havendo interrupção dos ciclos de RT, apenas relato de sintomas locais. **Conclusão:** A radioterapia foi revolucionária no século passado, mas foi perdendo espaço para terapia combinada, com o intuito de se evitar os efeitos de longo prazo da radiação, como o surgimento de outras neoplasias. Contudo, os efeitos da quimiotoxicidade sobressaem nos idosos, que não são adequadamente abordados nos estudos. A decisão terapêutica deve considerar uma boa avaliação clínica do paciente com idade avançada, englobando comorbidades, autonomia física e psíquica, status nutricional e cognitivo, mobilidade e equilíbrio, além de necessitar de cauteloso monitoramento de efeitos colaterais e recaídas.

230. AVALIAÇÃO DA FERTILIDADE APÓS TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORAS DE LINFOMA DE HODGKIN EM ACOMPANHAMENTO NA SANTA CASA DE SÃO PAULO

Franco BT, Martins RC, Siva GF, Fortier SC, Fisher T, Negreiros ES, Zing NPC, Chiattoni CS, Rocha TMBS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O linfoma de Hodgkin (LH) tem uma distribuição bimodal segundo a idade, com primeiro pico na terceira década de vida e um segundo após os 50 anos. Seu prognóstico está relacionado com estadiamento da doença ao diagnóstico, mas apresenta caracteristicamente um alto potencial curativo, com taxas de remissão em torno de 80%. Ao longo do acompanhamento, tem sido observado que esses pacientes apresentam efeitos colaterais tardios importantes, entre eles a infertilidade. Dentre os fatores relacionados a essa morbidade estão a idade e o tratamento instituído. **Objetivos:** Avaliar a fertilidade e o perfil epidemiológico das pacientes com diagnóstico de LH após tratamento antineoplásico em acompanhamento no ambulatório do hospital central da Irmandade de Misericórdia da Santa Casa de São Paulo. **Casística e métodos:** Análise retrospectiva de 169 pacientes com diagnóstico de LH no período de janeiro de 1990 a julho de 2016. **Resultados:** A mediana de idade foi de 32 anos, 34,1% tiveram relações sexuais sem métodos contraceptivos com intuito de engravidar, e 24,1% tiveram êxito. Houve uma tendência de fertilidade nas mulheres com renda inferior a 2 salários mínimos e não encontramos diferença estatística entre os estádios avaliados nem entre tratamentos realizados. **Conclusão:** Das 34,1% das pacientes que tentaram engravidar no período, 71% tiveram êxito com maior tendência de naquelas com renda familiar inferior a 2 salários mínimos. O perfil econômico é semelhante ao de outras casuísticas publicadas. **Palavras-chave:** Fertilidade; Linfoma de Hodgkin.

LINFOMAS NÃO HODGKIN

231. LINFOMA PLASMABLÁSTICO RETAL EM PACIENTE HIV POSITIVO

Francelin PR^a, Gonsalves RI^a, Silva DJM^a, Lemos BC^a, Comparini CJF^a, Buka ML^b, Netinho JG^b

^a Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^b Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de linfoma plasmablástico retal em paciente HIV positivo do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Método:** Os dados contidos no caso clínico foram obtidos através de entrevista, registro fotográfico e revisão do prontuário, após autorização prévia do paciente. **Relato de caso:** Paciente masculino, 29 anos, diagnosticado com HIV há 5 meses da admissão, em tratamento com lamivudina, tenofovir, efavirenz, com tempo de doença de aproximadamente 10 meses. Evoluiu com formação de abscesso perianal com necessidade de duas drenagens cirúrgicas no Ambulatório Médico de Especialidades (AME) de São José do Rio Preto. Encaminhado ao Hospital de Base de São José do Rio Preto para investigação. Na admissão, realizou exames de estadiamento (estádio IVB). A ressonância magnética de pelve mostrou lesão expansiva, sem planos de clivagem com o reto e com a próstata, envolvendo os planos gordurosos pélvicos e da tela subcutânea infero-posteriormente, captantes de contraste, com aspecto de neoplasia. Os exames laboratoriais de admissão mostraram: hemograma com leucócitos 2.980/mm³; 9,1 g/dL de hemoglobina; 167.000 plaquetas; desidrogenase láctica: 637 U/L; sorologia para hepatite B e C negativas; carga viral 542.875 cópias; e CD4: 79. O paciente já havia realizado biópsia da mucosa retal sendo compatível com linfoma plasmablástico, porém apresentava CD138 negativo. Desse modo, a lâmina de biópsia foi revista e novamente laudada como linfoma B de alto grau consistente com linfoma plasmablástico. O estudo imuno-histoquímico revelou positiv-

dade para CD79a, expressão nuclear do transcrito EBER-1, CD10, Ki-67 80%, cadeia leve de imunoglobulina kappa e lambda. Novamente CD138 negativo, porém o conjunto de achados favoreceu o diagnóstico de LPB. Solicitado avaliação da equipe da coloproctologia que realizou transversoestomia para desvio de trânsito intestinal. Após melhora clínica, iniciou quimioterapia com regime DA-EPOCH (dose ajustada de etoposídeo, doxorubicina, vincristina, prednisona, ciclofosfamida) programado para 6 ciclos a cada 21 dias. Não foi prescrito rituximabe devido a CD20 negativo. Realizou nova ressonância nuclear magnética 1 mês após início do tratamento, apresentando resposta parcial ao primeiro ciclo de quimioterapia. Cerca de 2 meses depois do diagnóstico, após o segundo ciclo de quimioterapia, evoluiu com choque séptico e óbito secundário à falência de múltiplos órgãos e sistemas. **Discussão:** O linfoma plasmablástico corresponde a menos de 10% dos linfomas difusos de grandes células B em pacientes HIV. Foi inicialmente descrito na cavidade oral, mas pode ocorrer em qualquer local. Tipicamente se apresenta em adultos jovens e é mais frequente em homens, cerca de 75%. É comum, já no diagnóstico, o paciente apresentar-se com estádios avançados, altos níveis de desidrogenase láctica e envolvimento extranodal. É uma doença com mau prognóstico, com poucos sobreviventes em longo prazo. A sobrevida média é de 4 a 11 meses. A falta de expressão de CD20, não permite a utilização de anticorpo anti-CD20 como tratamento, que tem demonstrado benefício significativo em outros tipos de linfoma de Hodgkin, linfomas difusos de grandes células B e linfomas foliculares em combinação com quimioterapia. **Conclusão:** O linfoma plasmablástico é uma patologia associada ao HIV, com mau prognóstico e pode afetar o trato gastrointestinal, como descrevemos neste relato de caso.

232. LINFOMA PLASMOBLÁSTICO EM PACIENTE HIV E EBV POSITIVOS – A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE: RELATO DE CASO

Neves C, Morreale S, Argani IL, Aquino G, Mauad V, Borducchi D

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: Linfoma plasmablástico (LPB) é um subtipo raro de linfoma não Hodgkin (LNH) B de alto grau. Apresenta predileção pela cavidade oral e tem forte relação com o vírus HIV e Epstein-Barr (EBV). O prognóstico do LPB é ruim, havendo baixa resposta ao tratamento e rápida evolução, com média de sobrevida de 14 meses. Sua patologia é pouco conhecida, e a imuno-histoquímica é semelhante ao linfoma de células plasmáticas. Com aumento da incidência do HIV, bem como maior sobrevida destes doentes na era TARV, o reconhecimento de patologias associadas como o LPB é fundamental para adequado manejo dessa população. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 40 anos, HIV positiva há 10 anos sem seguimento adequado, refere aumento da região mandibular associado à dor em terceiro molar inferior direito, tumefação local e episódios de febre. Foi realizada extração dentária e biópsia da região. Após procedimento, evoluiu com crescimento rápido de massa, estendendo-se por mucosa jugal, quando da entrada em serviço de hematologia. Solicitado biópsia, que foi sugestiva de linfoma plasmablástico, Epstein-Barr positivo em imuno-histoquímica. Iniciados protocolos para tratamento do linfoma (CODOXM-IVAC) e TARV. Atualmente, paciente encontra-se no quarto ciclo da quimioterapia, em resposta clínica completa do LPB, redução da carga viral e aumento dos níveis de CD4. **Resultado e discussão:** A depleção dos linfócitos TCD4, consequência da ausência de tratamento antirretroviral, pode ter favorecido o desenvolvimento de LPB na paciente. Estudos indicam que a baixa contagem de células TCD4+ é o parâmetro que melhor se correlaciona com a incidência de LNH. Sabe-se que 92% dos casos de LPB estão relacionados à infecção pelo HIV. Além disso, a paciente é portadora do EBV, outro fator de risco nessa patologia. A localização do LPB costuma ocorrer na cavidade oral/nasal, principalmente mandíbula e palato, e, nos pacientes HIV positivos, costuma apresentar-se como massa única em cavidade oral. O LPB apresenta mau prognóstico, sendo que sua primeira causa de morte é a severa imunossupressão devido à baixa resposta do tumor ao tratamento quimioterápico, além da agressividade da doença, nessa paciente apresentando Ki67 100%. O conhecimento e entendimento dessa patologia, em especial considerando a agressividade e morbimortalidade dessa doença, é fundamental para viabilizar o diagnóstico precoce e tratamento, proporcionando melhor prognóstico.

233. LINFOMA NÃO HODGKIN T SEM OUTRA ESPECIFICAÇÃO EM PACIENTES COM HISTÓRICO DE LINFOMA DE HODGKIN HÁ 25 ANOS: RELATO DE CASO

Argani IL, Fernandes R, Lima M, Fonseca C, Aquino G, Mauad V, Borducchi D

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: Linfomas correspondem a um grupo de doenças relacionadas à proliferação clonal anômala de linfócitos. Podem ser divididos em linfomas não Hodgkin (LNH) e linfomas de Hodgkin (LH). O LH é a uma neoplasia maligna de linfócitos B e corresponde a 11% do total de linfomas. Suas taxas de cura chegam a 90% em estádios iniciais, e 70% na doença avançada tratada com poliquimioterapia. Já os LNH costumam apresentar padrão de disseminação irregular, e sua frequência tem aumentado acentuadamente nos últimos 50 anos. Seu prognóstico depende primordialmente de sua agressividade. Dentre os LNH, existe um subgrupo mal-entendido de neoplasias T, chamado sem outra especificação (SOE). Relatamos um caso de LNH-SOE, visando melhorar o entendimento sobre essa patologia. **Relato de caso:** Paciente WAR, 34 anos, masculino, com histórico de LH aos 9 anos de idade, tratado com MOPP/ABV. Admitido no Hospital Mário Covas com queixa de parestesia há 2 meses e aumento de linfonodo cervical esquerdo há 2 anos. Realizada biópsia linfonodal, que mostrou proliferação linfocitária atípica. Revisão interna demonstrou imunofenotipagem sugestiva de LNH T SOE. Tomografia de entrada evidenciou linfonodomegalia em região cervical, pulmonar e retroperitoneal, além de esplenomegalia. Em ressonância observou-se comprometimento difuso de corpos vertebrais com compressão extrínseca e obliteração do canal medular. Biópsia de medula óssea apresentava infiltração pela doença linfoproliferativa. Paciente foi submetido a quimioterapia com GEMOX entre maio e agosto de 2016, com resposta parcial evidenciada por PET-CT positivo em cadeias ilíacas, a despeito de desaparecimento da massa lombossacra. Optado por terapia de segunda linha com DA-EPOCH com progressão de doença em PET-CT, positivo em medula óssea e cadeias infradiafragmáticas. No entanto, mantém-se assintomático, atualmente em estudo para terceira linha. **Resultado:** O quadro clínico e recidivas repetidas, além do padrão imunofenotípico, é sugestivo de LNH-SOE. A parestesia de membros inferiores pelo paciente é provavelmente decorrente da compressão medular extrínseca pela massa linfonodal. Esse caso, com comprometimento migratório e histórico prévio de LH, é anômalo dentre as apresentações conhecidas LNH T SOE, podendo essa experiência contribuir para melhor entendimento dessa patologia.

234. LINFOMA NÃO HODGKIN ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS T ALK NEGATIVO EM PACIENTE HIV: RELATO DE CASO

Fonseca GS, Pardi VAS, Pardi TC

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFMT), Uberaba, MG, Brasil

Introdução: Os linfomas de células T periféricas compõem um grupo heterogêneo de neoplasias agressivas que correspondem a menos de 15% dos linfomas não Hodgkin (LNH) em adultos. Dentre esses, o subtipo anaplásico de grandes células T apresenta quadro morfológico típico e um imunofenotipo CD30 fortemente e homogeneamente positivo, relacionando-se a translocações do gene ALK localizado no cromossomo 2. A expressão ALK tem predominância em pacientes mais jovens, e está associada a melhor prognóstico. Quando presente, a apresentação extranodal frequentemente envolve pele e trato gastrointestinal, e é incomum a associação com o vírus HIV (frequentemente relacionado às doenças linfoproliferativas de células B). Os protocolos terapêuticos sugerem consolidação do tratamento com TCTH autólogo em primeira remissão completa em todos os pacientes ALK negativos elegíveis, e em apenas uma parcela do grupo ALK positivo (idade superior a 40 anos ou IPI maior ou igual a 3). **Relato de caso:** Gênero masculino, 50 anos, internado em fevereiro de 2017 por febre e síndrome consumptiva. Portador do vírus HIV desde 2009, porém sem tratamento há 4 meses da internação, apresentando contagem de CD4 de 136 células/mL e carga viral de 121.104 cópias. Manteve quadro febril a despeito do tratamento instituído para possíveis focos infecciosos (bacterianos, fúngicos e virais), iniciada investigação para possíveis neoplasias ocultas e síndrome hemofagocítica secundária (presentes bicitopenia – Hb 5 g/dL e plaquetas 30.000/mm³, esplenomegalia, hiperferritinemia, hipertrigliceridemia e febre).

Endoscopia digestiva alta demonstrou diminuta lesão plana na segunda porção duodenal cuja biópsia evidenciou infiltrado linfóide atípico compatível com linfoma de grandes células, não sendo possível realização de imuno-histoquímica devido à escassez de neoplasia nos fragmentos biopsiados. Optado por iniciar quimioterapia (CHOP com profilaxia SNC) além da reintrodução da terapia antirretroviral. Após o 4º ciclo de quimioterapia, iniciou vômitos pós-prandiais recorrentes e perda de peso, nova endoscopia demonstrou estase alimentar gástrica e duodenal além de duodenite erosiva. Avaliação por imagem demonstrou acentuada dilatação líquida de alças jejunais e da cavidade gástrica com afilamento focal na transição com o íleo, sem espessamentos parietais ou formações expansivas lúminais. Submetido à laparotomia exploradora com enterectomia parcial. Análise de fragmento intestinal por microscopia e imuno-histoquímica confirmou diagnóstico linfoma T anaplásico de grandes células, ALK negativo. **Conclusão:** A associação entre LNH anaplásico de grandes células T e pacientes HIV positivos é rara e dada à escassez de relatos, demonstra-se a importância clínica do presente caso. A condução clínica desse paciente é desafiadora devido à agressividade desse linfoma, má adesão à terapia antirretroviral, doença progressiva em vigência de quimioterapia e histórico infeccioso recente e grave, conferindo ao paciente status ruim e limitando as opções terapêuticas. **Palavras-chave:** HIV; Linfoma não Hodgkin; Linfoma Anaplásico de Grandes Células T ALK negativo.

235. IMPLANTAÇÃO DA HIBRIDIZAÇÃO IN SITU FLUORESCENTE PARA INVESTIGAÇÃO DA T(8;14) EM PACIENTES COM SUSPEITA DE LINFOMA DE BURKITT

Walter LO, Santos-Pirath IM, Cardoso CC, Silva JP, Mاتيollo C, Lange BG, Ramos JT, Siegel D, I-Ching L, Santos-Silva MC

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: O objetivo deste trabalho foi implantar a metodologia de hibridização *in situ* fluorescente (FISH) para a investigação da t(8;14) em pacientes com suspeita de linfoma de Burkitt (LB) internados em um hospital universitário. **Material e métodos:** Inicialmente, foi realizada a purificação das células B utilizando-se o kit RosetteSep, segundo as instruções do fabricante. Em seguida, realizou-se um tratamento com KCl e procedeu-se a fixação celular em lâmina com uma solução de metanol e ácido acético. O DNA presente na amostra foi desnaturado e, após ser submetido a temperaturas de 70-80°C, hibridizado com a sonda IgH/ MYC. A sonda hibridizada no material alvo foi visualizada em microscópio de fluorescência com auxílio do programa de captura de imagens Q capture Pro 5.1 da Q Imaging. Posteriormente, foi realizada a sobreposição das imagens para análise da presença ou ausência da translocação pesquisada. Controles de qualidade interno foram aplicados para o monitoramento das condições do experimento. As células de linhagem celular Daudi foram utilizadas como controle positivo. A metodologia foi aplicada em quatro amostras com suspeita de LB: três aspirados de medula óssea (MO) e uma biópsia de mandíbula. **Resultados:** A concentração da celularidade de células B na amostra, realizada com a utilização do Kit de enriquecimento de células B, melhorou a aplicabilidade do método. A técnica de FISH para a t(8;14) apresentou bons resultados e interpretação clara. Das quatro amostras testadas, três (dois aspirados de MO e a biópsia de mandíbula) apresentaram a t(8;14). **Discussão:** A classificação das neoplasias hematológicas segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) é baseada na combinação de diversos parâmetros como a morfologia e o fenótipo das células, anormalidades genéticas e características clínicas. O LB é uma neoplasia de células B maduras caracterizada pela hiperexpressão da proteína c-myc decorrente das translocações envolvendo o gene C-MYC localizado no cromossomo 8, representadas pela t(8;14) e suas variantes. Na nossa instituição, o diagnóstico do LB e demais neoplasias de células B maduras era realizado pela avaliação da morfologia (anatomopatológico) e fenótipo (imunofenotipagem por citometria de fluxo) das células, porém não havia uma técnica padronizada para a investigação de alterações genéticas. Além disso, o LB representa 7,5% dos casos de neoplasias de células B maduras diagnosticadas no hospital, sendo uma frequência maior que a encontrada na literatura. Dessa forma, a implantação da FISH com avaliação dos casos de pacientes com suspeita de LB, foi importante para o auxílio no diagnóstico. **Conclusão:** A metodologia implantada no hospital possibilitou uma abordagem molecular como auxílio no diagnóstico de LB, com destaque para a utilização de diferentes tipos de amostras biológicas.

236. CARATERIZAÇÃO DO PERFIL DE EXPRESSÃO DO CD261 EM AMOSTRAS DE SANGUE PERIFÉRICO E MEDULA ÓSSEA DE INDIVÍDUOS CONTROLES E EM AMOSTRAS DE PACIENTES COM NEOPLASIAS DE CÉLULAS B

Rudolf-Oliveira RCM^a, Auat M^a, Cardoso CC^a, Santos-Pirath IM^a, Lange BG^a, Pires J^a, Dametto GC^b, Pirolli MM^b, Colombo MDHP^b, Santos-Silva MC^a

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Curitiba, SC, Brasil

Objetivos: Em 2010, foram submetidos no 9º Workshop on Human Leukocyte Differentiation Antigens 67 anticorpos monoclonais, dentre eles o CD261. O objetivo desse estudo foi demonstrar os padrões normais de expressão desse marcador em amostras de sangue periférico (SP) e medula óssea (MO) e analisar o CD261 como uma nova ferramenta para o diagnóstico diferencial entre as neoplasias de células B (NCB). **Pacientes e métodos:** Analisou-se o perfil de expressão do CD261 nos eosinófilos, neutrófilos, monócitos, linfócitos e basófilos nas amostras de SP de 10 indivíduos saudáveis e nos plasmócitos, eosinófilos, monócitos, linfócitos e células da série neutrofílica em amostras de MO de oito indivíduos sem neoplasias hematológicas. Foram analisadas células de 155 pacientes com NCB, sendo 41,6% gênero feminino (60 ± 19 anos) e 58,4% masculino (58 ± 18 anos). Os tipos de amostra foram: um líquido ascítico, um aspirado de mandíbula, dois aspirados de linfonodo, 16 biópsias de linfonodo, 60 SP e 75 MO. Com relação às neoplasias, 51 eram leucemia linfocítica crônica (LLC), 29 mieloma múltiplo (MM), 15 leucemia linfoblástica aguda (LLA), 13 linfoma folicular (LF), 13 linfoma de células do manto (LCM), 7 tricoleucemia (TL), 5 linfoma de células B (LCB) CD5- CD10-, 6 linfoma de Burkitt (LB), 5 linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) CD10-, 3 LDGCB CD10+, 2 linfoma da zona marginal, 2 LCB CD5+ CD10-, 1 LDGCB CD5+ e 1 leucemia prolinfocítica. **Resultados:** Nenhum tipo celular no SP apresentou positividade para o CD261. Nas amostras de MO houve expressão fraca de CD261 em monócitos (intensidade de fluorescência média - IFM - 433), células da série neutrofílica (IFM 315) e linfócitos B (194), no entanto, os plasmócitos mostraram expressão moderada e homogênea (IFM 1821). Com relação às neoplasias avaliadas, a IFM variou entre as diferentes neoplasias de células B: LB (307), LDGCB (330), LF (259), LCB CD5- CD10- (233), LLA (226), TL (223), LCB CD5+ CD10 (192), LLC (184), LCM (182) e MM (9). **Discussão:** Nas amostras de MO, as células que expressaram com maior intensidade de CD261 foram os plasmócitos, o que foi diferente do observado no estudo de Llinàs e colaboradores (2011), que apresentaram expressão negativa para essas células. Os plasmócitos normais são caracterizados pela expressão de CD19, CD20, CD22 e CD45. O MM é uma neoplasia caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais na MO os quais comumente não expressam CD19 e apresentam expressão fraca ou negativa do CD45. Nesse aspecto, o MM difere das outras neoplasias de células B que normalmente expressam esses marcadores. As demais neoplasias de células B avaliadas no estudo apresentaram ausência ou fraca intensidade de expressão de CD261 nas células linfoides B clonais. Até o momento, não foram encontrados estudos que avaliaram a expressão do CD261 em células de pacientes com NCB para efeitos de comparação. **Conclusão:** Os resultados sugerem que os plasmócitos presentes em amostras de MO de indivíduos controles expressam CD261, no entanto, os plasmócitos clonais perdem a expressão desse marcador. Dessa forma, a expressão do CD261 pode ser utilizada como ferramenta auxiliar no diagnóstico imunofenotípico de MM. Com relação às demais neoplasias analisadas, o CD261 não se apresentou útil como um marcador para diagnóstico diferencial.

237. HIPERLEUCOCITOSE COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE UM LINFOMA B DE GRANDES CÉLULAS: RELATO DE CASO E REVISÃO SISTEMÁTICA

Alves ECF, Yamaguti-Hayakawa GG, Oliveira GB, Delamain MT, Pagnano KBB, Paula EV, Duarte BKL

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: O linfoma B de grandes células (LDGCB) é o linfoma mais comum na população. Descrevemos aqui uma paciente com leucemização ao diagnóstico, forma clínica rara, acompanhada de uma revisão sistemática. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 49 anos, sem comorbidades, procurou a emergência com quadro de fraqueza há 15 dias, sem ou-

tros sinais clínicos. O hemograma apresentava Hb 7 g/dL, 398.000 leucócitos/mm³ e 127.000 plaquetas/mm³. A análise do esfregaço mostrava 95% de células com tamanho médio a grande, citoplasma escasso, cromatina frouxa, nucléolos evidentes e núcleo irregular, inicialmente interpretados como blastos. A imunofenotipagem do sangue periférico apresentava: 97% de células com fenótipo CD45+/CD19+/CD10+/CD34-/CD33-/CD38+/CD20forte/CD13-/CD5-/CD200-. O aspirado de medula óssea foi seco. Os achados foram sugestivos de uma leucemia linfóide aguda, tendo sido optado por tratamento quimioterápico com Hyper-CVAD. Um PET-CT com 18-FDG, realizado antes do início da quimioterapia, mostrou linfonodos hipermetabólicos nas cadeias torácicas, abdominais e pélvicas, com volumoso conglomerado retroperitoneal e hipermetabolismo no baço. O líquido cefalorraquidiano (LCR) não tinha presença de células neoplásicas. No D+20 do protocolo, mantinha leucocitose em torno de 350.000 leucócitos/mm³. Concomitantemente, a biópsia de medula óssea mostrou infiltração medular por linfoma B de alto grau, compatível com LDGCB. Diante disso, foi associado rituximabe ao tratamento, com melhora em dois dias (leucograma com 15.000 cels/mm³). Realizado então, mais cinco ciclos de RCHOP evoluindo com resposta completa. **Discussão:** O LDGCB corresponde a 30-40% dos linfomas não Hodgkin em adultos. Raramente apresenta uma fase leucêmica, o que dificulta o diagnóstico, confundindo-se muitas vezes com leucemias agudas ou linfomas leucemizados, como linfoma de células do manto, por exemplo. Não há dados de grandes coortes sobre a frequência dessa apresentação clínica, restando apenas relatos e séries de casos. Há cerca de 30 pacientes relatados na literatura com esta apresentação ao diagnóstico. Imunofenotipicamente, a maioria dos casos se caracteriza pela negatividade para CD5 e 10 (positivo em somente 17% e 10%, respectivamente, dos pacientes) e coexpressão de CD20, CD45, HLA-DR e CD38, características encontradas em nossa paciente. A média de contagem de leucócitos ao diagnóstico gira em torno de 100.000 cels/mm³, valor bastante inferior ao observado em nosso caso (apresenta a maior leucocitose já descrita nos casos identificados na literatura). Diferentemente do nosso relato, o envolvimento extranodal foi notado em todos os outros da literatura, afetando principalmente a pleura/pulmão (41%), osso (17%) e LCR (14%). O baço estava acometido em 62% dos pacientes, como no presente caso. Rituximabe associado a antracíclicos foi utilizado em 90% desses casos, com remissão completa em 54% e parcial em 31%. **Conclusão:** Apesar da raridade de um LDGCB com leucemização ao diagnóstico, trata-se de um importante diagnóstico diferencial de grandes leucocitoses, principalmente pela ausência de morfologia característica e imunofenotipo específicos, sendo confundido com leucemias agudas ou outros linfomas com apresentação leucemizada. A avaliação histológica, seja de linfonodo ou de medula óssea, são fundamentais para estabelecimento de um diagnóstico adequado.

238. LINFOMA NÃO HODGKIN DE GRANDES CÉLULAS B COM COMPONENTE ANAPLÁSICO CD30+

Carlotto FM, Weber D, Zanotelli C, Santos MND

Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil

Introdução: O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) com componente anaplásico é uma doença rara (3,4% de todos os LDGCB) e um subtipo agressivo de linfoma não Hodgkin, com curso clínico ameaçador e prognóstico ruim. Relatamos o caso de uma paciente com essa patologia, assim como seu diagnóstico e tratamento. **Relato do caso:** Mulher, 27 anos, previamente hígida, apresentado rouquidão, edema de membro superior e emagrecimento de 12 quilos em 6 meses. Exames laboratoriais evidenciaram anemia, linfopenia e aumento da desidrogenase láctica. Tomografia computadorizada (TC) de tórax com lesão expansiva (17,7 × 18; 6 × 12 cm) na transição cervicotorácica, envolvimento das estruturas vasculares e atelectasia parcial do pulmão esquerdo. Realizada biópsia do linfonodo cervical com imuno-histoquímica compatível com LDGCB CD20, CD30, BCL2, Mum1 positivos, conferindo variante anaplásica a esse tumor. Ausência de infiltração medular ou de líquido. Estadiamento Ann Harbor IV-B. Iniciado tratamento com protocolo RCHOP e tomografias de ré estadiamento evidenciaram doença em progressão. Paciente submetida a quimioterapia de resgate com protocolo ICE e solicitado judicialmente anticorpo monoclonal antiCD30 brentuximabe para associação ao tratamento, ainda em aguardo da medicação. **Discussão:** O LDGCB é uma neoplasia com padrão de crescimento e, quando associado a variante anaplásica, mostra alta frequência da mutação do P53 (60%), com mutações simultâneas do c-MYC e BCL-2 e/ou BCL-6 (40%). A expressão do

CD30+ está presente em cerca de 14 a 25% dos casos de variante anaplásica e está mais associada à mutação do P53 (71, 4%). Esses casos possuem prognóstico ruim, com estágios avançados e acometimento de múltiplos sítios extranodais. Achados clínicos sugerem que, por exibir muitas alterações genéticas e biológicas diferentes do componente sem anaplasia, esse tumor seja uma doença mais agressiva e com maior chance de refratariedade do que os LDGCB sem essa variante. Em pacientes CD30+ com doença refratária, o brentuximabe, uma droga anti-CD30, tem mostrado resultados promissores. **Conclusão:** O reconhecimento do LDGCB com variante anaplásica como um subtipo distinto de linfoma não Hodgkin é importante, tendo em vista que a maioria dos pacientes segue um curso de doença mais agressiva e possui prognóstico reservado. Dessa forma, o diagnóstico correto possibilita melhor manejo clínico desses pacientes e uso de terapêutica adequada.

239. LINFOMA TRIPLE HIT: RELATO DE CASO

Carlotto FM, Weber D, Zanotelli C, Santos MND

Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil

Introdução: Os linfomas triple hit (LTH) são raros, com translocações e rearranjos dos genes c-MYC, BCL-2 e BCL-6. Normalmente, os LTHs exibem comportamento agressivo, com envolvimento medular e de sistema nervoso central, o que determina prognóstico ruim. Relatamos o caso de uma paciente com essa patologia, assim como seu diagnóstico e tratamento. **Relato do caso:** Mulher, 30 anos, previamente hígida, apresentando dispnéia, sudorese noturna e emagrecimento de 13 quilos em 4 meses. Exames laboratoriais evidenciaram anemia, trombocitose, linfopenia, e desidrogenase láctica elevada. Ao exame clínico, performance status ECOG 2 e adenomegalias difusas. Exames de imagem com aumento de linfonodos cervicais, infraclavicular direito (5,2 × 3,9 cm) e mediastinais (3,1 × 3 cm), com massa bulky mediastinal de (11,6 × 6,4 × 9 cm) e derrame pleural direito. Realizada mediastinoscopia com toracocentese à direita e biópsia da massa no mediastino. Imuno-histoquímica compatível com linfoma não Hodgkin de grandes células B com índice proliferativo Ki 67 70%, BCL2, BCL6 e c-MYC positivos, sugestivos de LTH. Ausência de infiltração medular ou de líquor. Estadiamento clínico Ann Harbor IV-B. Iniciado o tratamento quimioterápico com protocolo DA-REPOCH com boa evolução clínica e reestadiamento após 4º ciclo de quimioterapia com redução maior que 50% da lesão. Segue em tratamento quimioterápico atualmente. **Discussão:** Os LTHs são semelhantes aos linfomas double hit em relação às características morfológicas, biológicas e citogenéticas, mas possuindo três, ao invés de dois, rearranjos de genes: c-MYC, BCL-2 e BCL-6. Essa patologia é rara e a sua incidência exata é desconhecida. O diagnóstico é feito através da morfologia, da citometria de fluxo, da imuno-histoquímica e da citogenética. A neoplasia está associada a curso clínico mais agressivo e tem propensão a envolvimento de sítios extranodais, incluindo a medula óssea e o sistema nervoso central. A sobrevida global média desses pacientes é de 0, 2 a 1, 5 anos. O tratamento consiste principalmente em quimioterapia sistêmica associada ao anticorpo monoclonal anti-CD20 recombinante, rituximabe. A quimioterapia de escolha depende em parte do subtipo molecular. Esses pacientes devem ser criteriosamente acompanhados, em razão dos efeitos colaterais que podem surgir durante o período de neutropenia febril, que incluem mucosite, náuseas e vômitos, toxicidade hepática e suscetibilidade a infecções. **Conclusão:** O LTH tem um comportamento agressivo e um prognóstico reservado, além de ainda existirem dificuldades em relação ao seu diagnóstico. Por isso, é necessário continuar estudando essa patologia, a fim de realizar o correto diagnóstico e manejo adequado desse grupo de pacientes.

240. LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO HODGKIN-LIKE. RELATO DE UM CASO E SUA IMPORTÂNCIA DIAGNÓSTICA

Marques MO^a, Gonçalves MV^a, Vieira ACK^a, Callegari FM^b, Lemos GGD^a, Gonçalves JMM^a, Guirao FP^a, Cecyn KZ^a, Baiocchi OCCG^a, Yamamoto M^a

^a Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Disciplina de Anatomia Patológica, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) é uma doença clonal associada à infecção pelo retrovírus HTLV (vírus T linfotrópi-

co humano). A forma leucêmica é caracterizada pela presença de células linfóides pleomórficas grandes e aparência de “flower cells”, em geral com fenótipo CD4+, CD7- e CD25+. A apresentação clínica pode ter ampla variação, desde formas crônicas com pouca linfocitose e sem linfonodomegalia até formas agressivas, acarretando dificuldades diagnósticas, especialmente em quadros menos agudos. **Objetivos:** Relatar um caso de ATLL “Hodgkin-like” e ressaltar a importância do diagnóstico diferencial com linfoma de Hodgkin. **Relato de caso:** Paciente masculino, 46 anos, técnico de manutenção, procurou nosso serviço (PS) com disfagia, astenia e emagrecimento há 1 mês. Apresentava-se em REG, desidratado ++/+++, corado, com lesões descamativas em dorso das mãos e pés e uma lesão esbranquiçada em palato; sem linfonodos palpáveis, hepato ou esplenomegalia. Exames laboratoriais: Hb 15,5g/dL, GB 31, 0 × 10⁹/L (Nt 20%, linfócitos 47%, células anormais 31%). Plaquetas 83 × 10⁹/L. No esfregaço de SP presença de linfócitos de tamanho médio, citoplasma basofílico, núcleo pleomórfico, alguns em forma de “flower cells”. Na bioquímica: DHL 302 U/L, Ca 17 mg/dL, Ureia 52 mg/dL, Creat 1,57 mg/dL e sorologia positiva para HTLV-1. Imunofenotipagem dos linfócitos por CF: expressão positiva para CD4, CD25, CD5, CD2 e TCR α-β e negativa para CD8, CD7, CD56, TCR γ-δ, CD19, CD20 e CD30, concluindo-se o diagnóstico de ATLL. Antecedentes: Há 1 ano apresentou linfonodomegalias cervicais, tendo realizado punção aspirativa com agulha fina (PAAF) que mostrou fundo linfóide polimórfico e presença de células com padrão pleomórfico, citoplasma moderado, núcleo grande, irregular, por vezes binucleado e multinucleado, nucléolos evidentes e hipercrômicos que eram CD30+, CD15+ e EBV (Epstein-Barr vírus)+ compatível com linfoma de Hodgkin. Com este diagnóstico, procurou outro serviço, onde foi tratado com esquema ABVD, de maneira irregular, com desaparecimento de linfonodomegalias. **Revisão:** Hemograma inicial: GB 20 × 10⁹/L (linfócitos 79, 7%), com demais exames normais. Frente aos achados imunofenotípicos (CF) e revisão da PAAF concluiu-se o diagnóstico de ATLL Hodgkin-like desde a apresentação inicial. Evolução: após tratamento da hipercalcemia, mais uma vez abandonou o acompanhamento. Retornou a outro serviço 14 dias após com piora clínica, evoluindo rapidamente a óbito (GB 353 × 10⁹/L). **Discussão:** Apresentamos um caso de ATLL Hodgkin-like, pouco relatado na literatura (29 casos), sendo apenas 3 nos países ocidentais. Descrita principalmente no Japão, tem como característica a presença de células com morfologia similar às de Hodgkin em linfonodos, geralmente numa fase prodrômica da doença. Estas células são reativas, frequentemente infectadas pelo EBV e não por HTLV. A coinfeção por EBV, possivelmente é secundária à imunossupressão em pacientes com ATLL. O prognóstico não é bem estabelecido, mas novas terapias com antirretrovirais e transplante de células-tronco hematopoiéticas sugerem ser promissoras. **Conclusão:** O presente caso ilustra a importância da investigação da linfocitose em pacientes com suspeita de L. Hodgkin como alerta ao diagnóstico diferencial. A realização rotineira de sorologias para HTLV-1/2 também seria desejável nos pacientes com linfoma.

241. IMPACTO DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA AO DIAGNÓSTICO NA SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM LINFOMAS NÃO HODGKIN AGRESSIVOS TRATADOS EM CENTRO DE REFERÊNCIA DA AMAZÔNIA

Rodrigues RAA^a, Chady JNC^b, Amorim RP^a, Quintas RVO^a, Giubilei JPF^a, Carneiro TX^a

^a Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

^b Universidade do Estado do Pará, Belém, PA, Brasil

Objetivo: Relacionar o IMC ao diagnóstico com a sobrevida global de pacientes diagnosticados com linfoma não Hodgkin agressivo, bem como estudar as características clínicas da população do estudo. **Material e métodos:** Foi realizada coorte retrospectiva de 31 pacientes diagnosticados com linfoma não Hodgkin do tipo agressivo, atendidos em no Hospital Ophir Loyola (PA), no período de setembro de 2013 a novembro de 2016. **Resultados:** Na população do estudo, 74,2% dos pacientes tinham diagnóstico de linfoma não Hodgkin Difuso de Grandes Células B (LNHDGCB), 9,7% com LNHDGCB primário do SNC, 6,5% com LNHDGCB primário do mediastino, 3,2% com linfoma de Burkitt e 3,2% com linfoma de células B intermediário entre DGCL e Burkitt. Quanto ao perfil dos pacientes, 71% eram do sexo masculino e possuíam, mediana de índice de massa corporal (IMC) de 25,4 kg/m². A mediana do tempo de seguimento de pacientes vivos foi de 14,4 meses (8,7 a 33,8). A mediana de sobrevida dos pacientes cujo IMC < 25 kg/m² foi de 17,9 meses (IC 95%, 8,7-27), enquanto a mediana de sobrevida dos pacientes com IMC ≥ 25 kg/m² ainda não foi atingida,

com 86% dos pacientes vivos em 2,5 anos ($p = 0,008$). Não houve diferença entre estadiamento clínico, IPI ou R-IPI entre os dois grupos estudados. **Discussão:** O presente estudo confirma a maior parte dos estudos que demonstram melhor sobrevida para o grupo de pacientes com sobrepeso ou obesidade ao diagnóstico. Este achado não parece estar associado a maior carga tumoral ou doença mais agressiva ao diagnóstico pela semelhança entre os grupos quanto a estadiamento e índices prognósticos. A pequena população do estudo não permitiu diferenciar os óbitos como causados em sua maior parte por recaída ou mortalidade relacionada ao tratamento. Pacientes com linfomas agressivos devem receber tratamento com doses adequadas de antineoplásicos. Atrasos entre ciclos e omissão de doses são associados a maior chance de recaída. No presente estudo, é possível estimar que, quanto a dose de quimioterapia, o grupo de pacientes com IMC acima de 25 kg/m^2 recebeu aproximadamente 10% a mais de antineoplásicos por tratamento. A utilização de maior dose de quimioterapia por peso magro deve ser avaliada como possível causa de melhor sobrevida em pacientes com IMC elevado e linfomas agressivos. **Conclusão:** Pacientes com sobrepeso e obesidade tiveram maior sobrevida global quando comparados a pacientes com IMC normal ou baixo na população estudada.

242. HIPERLEUCOCITOSE COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE UM LINFOMA NÃO HODGKIN T ANAPLÁSICO ALK NEGATIVO – RELATO DE CASO E REVISÃO SISTEMÁTICA

Lamônica A, Duarte BK, Toreli ACM, Saraiva C, Pastori MDS, Peres PVO, Pagnano KBB, Duarte GO, Delamain MT

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: A apresentação de leucemização em linfomas não Hodgkin T maduros ao diagnóstico é extremamente rara. Relatamos o caso de uma paciente com linfoma não Hodgkin T anaplásico ALK negativo com hiperleucocitose ao diagnóstico. **Resultados:** Paciente de 45 anos, sexo feminino procurou Unidade de Emergência com história de 30 dias de queda do estado geral, lesões cutâneas (placas eritematodescamativas), perda ponderal, febre e sudorese noturna. O hemograma da admissão mostrava Hb: $8,7 \text{ g/dL}$; Ht: 29,3%; leucócitos $706.220 \text{ cels/mm}^3$ e plaquetas de 81 mil cels/mm^3 . A morfologia, 97% dos leucócitos caracterizavam-se por núcleo convoluto, (sugestivos de “flower cells”), algumas com nucléolos e citoplasma basofílico. A paciente não apresentava sintomas sugestivos de leucostase. A citometria de fluxo de sangue periférico, essas células apresentavam o seguinte fenótipo: CD3+/CD4+/CD5+/CD45+/CD7parcial/HLA-DR+. Os marcadores CD38/CD8/CD56/CD34/CD1a/CD2/TCRab/TCRgd/CD25 foram negativos, sugerindo uma síndrome linfoproliferativa T. A sorologia para HTLV-1 era negativa. Exames de imagem mostravam esplenomegalia, linfonodomegalias axilares bilaterais, mediastinal, paratracheal e paratraqueal. A biópsia de pele mostrou infiltração extensa por neoplasia hematológica de alto grau, caracterizada pelo pleomorfismo nuclear com células lobuladas. Essas células eram CD30+/CD3+/ALK-. Tais achados permitiram o diagnóstico de um linfoma T anaplásico ALK-. A biópsia de medula óssea evidenciou extensa infiltração pela neoplasia. A paciente foi submetida a tratamento com 5 ciclos de CHOEP, não alcançando normalização da contagem de leucócitos, vindo a falecer de choque séptico após o quinto ciclo de CHOEP, 4 meses após o diagnóstico. **Discussão:** O linfoma não Hodgkin anaplásico (ALCL) é um tipo raro de LNH originado de linfócitos T maduros com positividade para CD30. Quinze a vinte por cento são ALK negativos, como no relato descrito. Foram identificados 10 relatos de caso de pacientes com ALCL ALK negativo leucemizado ao diagnóstico. Estes pacientes apresentavam mediana de idade de 48 anos (30-83) e mediana de contagem de leucócitos de $15.500 \text{ leucócitos/mm}^3$ (7.100-110.000), bastante inferior à paciente descrita. Com relação à apresentação clínica, 50% apresentavam esplenomegalia e somente 10% apresentavam acometimento cutâneo, em contraste com este caso. O imunofenótipo desses pacientes foi caracterizado pela positividade de CD2, CD3, CD7 e CD30, com expressão variável de CD8 e CD4. O prognóstico é limitado, com mediana de sobrevida de 6 meses. A evolução clínica caracteriza-se pela refratariedade à quimioterapia, com manutenção da leucocitose, como no presente relato. **Conclusão:** Trata-se de um linfoma T anaplásico ALK negativo leucemizado ao diagnóstico, com a maior contagem de leucócitos já descrita na literatura. O prognóstico neste cenário é bastante reservado, com resposta limitada à quimioterapia e mediana de sobrevida de cerca de 6 meses. Nosso relato enfatiza a importância da consideração do ALCL entre os diagnósticos diferenciais de síndromes linfoproliferativas T leucemizadas, principal-

mente quando a morfologia é semelhante à “flower cell”. A realização de imunohistoquímica com os marcadores CD30 e ALK é fundamental para a confirmação deste diagnóstico.

243. LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO: RELATO DE CASO

Serafim XLM, Freitas SVR, Barbosa ADP, Faria DLC, Caldas MGG, Tavares RS, Kluthcouski FSM, Rabelo YS, Barbosa MS, Pires CSM

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: Relatar dois casos de pacientes do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG) com o diagnóstico de leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA) e discutir sobre tratamento proposto e implicações prognósticas. **Materiais e métodos:** Relato de casos a partir de revisão de prontuários médicos, com posterior revisão de literatura da doença relatada. **Resultados:** **Caso 1** - L.A.D., 40 anos, sexo masculino, com surgimento de lesões papulares, pruriginosas em região temporal e jugal direitos, de crescimento progressivo, com formações de tumorações locais em dois meses. Apresentou lesões semelhantes em região de tronco e abdome após crescimento das primeiras tumorações, além do surgimento de adenomegalias cervicais, axilares e inguinais. Relato de infecção por HTLV diagnosticada em 2006, sem acompanhamento com infectologista. Biópsia da lesão cutânea torácica em junho de 2017, com imuno-histoquímica sugestiva de linfoma de células T periférico de alto grau. Estadiamento em andamento. Proposto início de esquema CHOEP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, etoposídeo e prednisona) após conclusão diagnóstica. **Caso 2** - G.L.S.J., 53 anos, sexo masculino, com surgimento de lesões maculares e pruriginosas difusas pelo corpo, perda ponderal de 5 kg, adenomegalias (axilares, cervicais e inguinais) e hepatoesplenomegalia dois meses antes da avaliação hematológica. Nega febre ou sudorese noturna. Relato de infecção por vírus C diagnosticada em 2016. Biópsia/imuno-histoquímica de linfonodo retroauricular esquerdo em agosto de 2016 sugestiva de linfoma de células T periférico de alto grau. Sorologia positiva para HTLV 1 e 2 e vírus C, confirmada com PCR-HCV. Estadiamento clínico evidenciou acometimento ósseo, linfonodal periférico, esplênico, pulmonar e muscular (parede torácica e abdominal), além de infiltração medular. Iniciados daclatasvir e sofosbuvir para infecção de vírus C em fevereiro de 2017. Após quatro semanas de tratamento antiviral, prescrito esquema CHOEP. Tomografias de controle negativas após 3º ciclo. No momento, no 5º ciclo de CHOEP. **Discussão:** A infecção por HTLV 1 é endêmica na América do Sul, sendo a maioria assintomática. Complicações graves como LLTA ocorrem em 10% dos casos. A LLTA é uma doença linfoproliferativa agressiva de células T periféricas, com taxa de sobrevida curta e resposta quimioterápica pobre. O diagnóstico é realizado após comprovação de infecção por HTLV e biópsia sugestiva da neoplasia. A doença possui cinco formas clínicas: assintomática, crônica, aguda, cutânea tumoral primária e linfomatosa. O tratamento é baseado na apresentação clínica. Pacientes com formas menos agressivas se beneficiam de tratamento de suporte e terapia antirretroviral com zidovudina e interferon-alfa. Nas formas agressivas, são instituídos os antirretrovirais e quimioterapia, sendo opções terapêuticas os esquemas CHOP e CHOP-like. **Conclusão:** O Brasil é uma área endêmica de infecção por HTLV. Entretanto, as complicações desta infecção são incomuns, afetando aproximadamente 10% dos pacientes com sorologia positiva. O relato de dois casos de LLTA associado ao HTLV ressalta a necessidade de identificação desta infecção que é subdiagnosticada em nosso meio. A ampliação do diagnóstico da infecção viral possibilita o rastreamento e o reconhecimento precoces de LLTA com evolução grave.

244. USO DO IBRUTINIB NO CONTROLE E TRATAMENTO DE LINFOMA DO MANTO REFRATÁRIO: RELATO DE CASO

Amorim DJB, Holanda LRD, Moreira MJB, Freitas MAV, Chaves PVA, Manicoba RS, Melo RCR, Filho STSC, Bezerra TS, Filho FCB

Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

Objetivos: Relatar o sucesso do uso do ibrutinibe no tratamento e controle de uma paciente idosa com linfoma do manto refratário ao uso de R-CHOP. **Material e métodos:** Acompanhamento ambulatorial da paciente, além de análise e revisão de prontuário médico. **Discussão:** M.E.C.A., feminino, 69 anos, branca, portadora de linfoma não Hodgkin

de células do manto diagnosticado em 2013, estadiamento Ann-Harbor 3SA e Índice Internacional de Prognóstico (IPI) de baixo risco. Já submetida a quimioterapia sistêmica com R-CHOP por 08 ciclos, sendo o último em março de 2014. Alcançou remissão completa por dois anos, quando no seguimento clínico apresentou surgimento de massa abdominal de 19,6 cm e linfonodomegalias cervicais de 2 cm. Foi avaliada pela equipe de transplante de medula óssea, sendo contraindicado o procedimento por alto risco de relapso. Dessa forma, foi iniciado novo ciclo de quimioterapia com esquema CHOP como ponte até a liberação judicial do ibrutinibe, totalizando seis ciclos até o final do esquema. Nessa última abordagem, apresentou elevado grau de toxicidade e ausência de resposta da doença. Iniciamos, portanto, terapia de segunda linha com ibrutinibe devido a refratariedade neoplásica. Atualmente, segue há 8 meses em remissão clínica e laboratorial e encontra-se assintomática em uso da nova terapia. **Considerações:** Observamos que o uso de ibrutinibe em pacientes com linfoma do manto refratário a quimioterapias prévias possui elevado perfil de segurança, baixa toxicidade sistêmica e alta eficácia, devendo ser, portanto, uma opção considerável para pacientes não aptos a outras abordagens terapêuticas. **Palavras-chave:** Linfoma do manto; Imbruvica; Quimioterapia.

Referências:

1. Maruyama D, Nagai H, Fukuhara N, Kitano T, Ishikawa T, Shibayama H, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in Japanese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *Cancer Sci.* 2016;107:1785-90.
2. McNally GA, Long JM, Brophy LR, Badillo MR. Ibrutinib: Implications for Use in the Treatment of Mantle Cell Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology.* 2015;6:420-43.
3. Tucker DL, Rule SA. A critical appraisal of ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2015;11:979-90.

245. LINFOMA PRIMÁRIO DE ENCÉFALO COM INFILTRAÇÃO NO LÍQUOR

Alcantara EM, Teixeira CP, Freitas CVC, Moscolliato RZ, Garcia KC

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar o achado de células linfomatosas no líquido de paciente com linfoma primário de encéfalo. **Material e métodos:** Descreve-se o caso da paciente ZCF, 75 anos, branca, atendida na urgência de hospital universitário após uma queda domiciliar; apresentava história de cefaleia frontal, déficit de marcha e alteração comportamental há 8 meses, além de diminuição da audição. **Resultados:** Hemograma e dosagens bioquímicas normais. A tomografia computadorizada de crânio mostrou lesão expansiva intra-axial córtico-subcortical em lobo temporal e ínsula direitos, sugerindo linfoma ou tumor de glia. O quimiocitológico de líquido apresentou: células 44/mm³, hemácias 13/mm³, com 52% linfócitos e 46% blastos com morfologia sugestiva de células linfomatosas. **Discussão:** O linfoma primário do sistema nervoso central (LPSNC) é um linfoma extralinfonodal que, ao diagnóstico, encontra-se restrito ao parênquima cerebral, às meninges e/ou cordão espinhal. Representa 4% dos tumores do sistema nervoso central (SNC). Cerca de 90% dos casos de LPSNC são classificados como linfoma difuso de grandes células B, 10% têm envolvimento ocular e 10% são HIV positivos. A apresentação clínica depende da localização tumoral, prevalecendo os sintomas neurológicos. Os exames de tomografia computadorizada (TC) e ressonância nuclear magnética (RNM) são essenciais para o diagnóstico, porém o exame confirmatório deve ser o anatomopatológico. O envolvimento meníngeo, caracterizado por células neoplásicas no líquido cefalorraquidiano ocorre em 25% dos LPSNC. No caso em questão, não se realizou biópsia do tumor, optando-se por diagnóstico presuntivo de linfoma, corroborado pelo achado de células blásticas no líquido e resposta terapêutica ao corticoide. **Conclusão:** Salienta-se a importância do exame citológico do líquido contribuindo para o diagnóstico em caso de linfoma primário de encéfalo, pelo achado de células blásticas morfológicamente sugestivas de linfoma. Ao diagnóstico, os pacientes devem ser avaliados com tomografia ou ressonância de crânio, líquido com dosagens bioquímicas, avaliação citológica e citometria de fluxo, se possível. O estudo anatomopatológico é imprescindível dado à variabilidade dos diagnósticos diferenciais como esclerose múltipla, sarcoidose e gliomas.

246. LINFOMA DA ZONA DO MANTO COM RECAÍDA COMO MASSA CARDÍACA E ABDOME AGUDO OBSTRUTIVO

Silva LT, Garibaldi PMM, Cortopassi GM, Nogueira JH, Costa VEF, Pereira LKR, Chagas FSBF, Palma LC

Divisão de Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: O linfoma não Hodgkin da zona do manto representa cerca de 5-8% dos linfomas não Hodgkin, podendo se apresentar de forma agressiva (mais comum) ou indolente. Geralmente diagnosticado em fase avançada, estadios III/IV, com extensa linfadenopatia, infiltração de medula óssea e esplenomegalia. Lesões extranodais mais acometidas são o trato gastrointestinal, fígado e anel de Waldeyer. **Caso clínico:** GFC, 75 anos, hipertenso, cardiopatia chagásica, com diagnóstico de linfoma não Hodgkin zona do manto em 2012, com massa cervical, estadios IVAX, biópsia de medula óssea com infiltração neoplásica com MIB-1 85%, MIPI 6 (alto risco). Foi tratado com VIII R-CHOP, com recidiva em 2014, biópsia confirmando linfoma da zona do manto variante blastoide. Realizou VI R-COP e evoluiu com nova recaída em outubro de 2016, tratado com clorambucila e Prednisona. Em julho de 2017 evoluiu com quadro de dor abdominal difusa, associado a distensão abdominal, náusea e vômitos, sendo diagnosticado abdome agudo obstrutivo. Tomografia de abdome demonstrou extensa massa de partes moles ocupando espaços retroperitoneais e subdiafragmáticos esquerda, causando dilatação intestinal, e outra lesão com falha de enchimento do ventrículo direito sugestivo de trombo. Devido à alteração cardíaca em exame de imagem, foi realizada investigação com RNM, que demonstrou massa em ventrículo direito junto ao septo interventricular, nas porções média e apical medindo 3,1 x 2,6 cm com hipersinal nas sequências ponderadas em T1 e T2 transmural em segmentos anterolateral, infero-lateral basal e ápice com característica de malignidade. Paciente submetido a cirurgia para desobstrução de abdome agudo com resultado do implante peritoneal compatível com linfoma não Hodgkin de células do manto, com perda da expressão de CD5. Devido a quadro agudo optado por iniciar dexametasona, descompressão cirúrgica, e indicar tratamento com R-COP. Paciente segue em tratamento quimioterápico. **Discussão:** O linfoma não Hodgkin da zona do manto apresenta um comportamento agressivo, sendo comum o envolvimento extranodal. No entanto, envolvimento de outros sítios não são tão comuns, apesar de descritos em literatura. Há relatos de acometimento cutâneo, mama, glândula salivar. Lesão cardíaca é rara, incluindo pericárdico, sendo visto apenas um relato de caso de envolvimento miocárdico que se apresentou como choque cardiogênico, na forma leucêmica da doença, com MIPI intermediário. Neste caso apresentava isquemia miocárdica ao estudo eletrocardiográfico, e ecocardiograma com hipocinesia difusa com fração de ejeção reduzida. Assim como descrito na literatura, esses pacientes possuem estadios clínicos avançados (III/IV), com envolvimento extranodal, e MIPI intermediário ou alto risco. No caso aqui relatado, o acometimento cardíaco foi evidenciado por um achado ao exame de imagem, e não como cardiopatia sintomática, em um paciente com linfoma agressivo, variante blastoide, refratário a tratamentos prévios, com fatores prognósticos desfavoráveis, e biópsia de medula óssea com infiltração neoplásica, com Ki-67 > 30%. **Conclusão:** Descrevemos um caso raro de um câncer agressivo da variante blastoide, num paciente que apresenta fatores de mau prognóstico. O acometimento cardíaco pelo linfoma da zona do manto é algo pouco descrito, sendo necessário mais dados na literatura para poder caracterizar fatores que favoreçam essa forma de apresentação clínica.

247. ANALYSIS OF HANSALGORITHM AND DOUBLE EXPRESSION OF MYC AND BCL2 BY IMMUNOHISTOCHEMISTRY AS PROGNOSTIC RISK FACTORS IN NON-HODGKIN LYMPHOMA — A BRAZILIAN EXPERIENCE

Gomes MP^{a,b}, Bellesso M^{a,b}, Pereira J^{a,b}, Rocha V^{a,b}

^a Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^b Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brazil

Here we present a proposal to analyze the association between non-Germinal Center (GCB) and double expression MYC/BCL-2 (DE) lymphomas by immunohistochemistry (IHC), as well as the relation with clinical variables at presentation and whether non-GCB and DE can be

used as surrogate prognostic risk factors in a Brazilian population. We evaluated data from patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) from June 2008 to November 2011. Patients with HIV-positive serology and Primary Mediastinal B-cell lymphoma were excluded. Tissue samples of consecutively diagnosed adult patients were reviewed by two hematopathologists and analyzed for the expression of CD10, MUM1, BCL6, BCL2, MYC and Ki67. Cut-off values for CD10, BCL6 and MUM1 followed the Hans algorithm; MYC and BCL2 followed the 2016 recommendations of the WHO (40% and 50%, respectively). Response and follow-up data were retrieved from medical chart reviews. Statistical analysis was performed for clinical variables and survival data with Fischer tests, log-rank tests and the Kaplan-Meier method. We enrolled 81 patients, of which 51 (63%) were female, median age 58 years (range: 18-82), 31 (38%) had a high-intermediate or high risk International Prognosis Index (IPI), 31 (38%) had Performance Status (PS) > 1, 48 (59%) had Ann Arbor Stage III or IV, 23 (28%) had bulky disease, 39 (48%) had an expression of Ki67 > 70%. The non-GCB group was predominant with 55 (68%) cases, as well as the non-DE group, in 62 (76%) of patients. There was no statistical correlation between the non-GCB and the DE profile, as well as other clinical variables ($p > 0.05$), except for the presence of Bulky disease and non-GCB ($p < 0.01$). DE was noted in 20% of non-GCB and 21% in GCB, not statistically relevant ($p > 0.05$). No difference was found in the complete response rate between DE and non-DE (75% vs. 89.2%; $p = 0.21$) or GCB and non-GCB (82% vs. 87%; $p = 0.7$). Survival analysis at five years of follow-up showed a non-significant difference between DE and non-DE profiles for Progression-free Survival (PFS) (60% vs. 77%; $p = 0.16$) and Overall Survival (OS) (63% vs. 79%; $p = 0.15$). The same trend for a survival benefit was observed for non-GCB and GCB curves concerning PFS (70% vs. 81%; $p = 0.39$) and OS (75% vs. 83%; $p = 0.36$). Multivariate analysis identified as significant risk factors for PFS and OS Ann Arbor Stage III or IV with a hazard ratio (HR): 3.02 and a 95% confidence interval (CI): 1.01–9.03, $p = 0.048$; PS > 1 HR: 3.27, 95% CI: 1.30–8.20, $p = 0.012$; and high-intermediate or high risk IPI HR: 3.54, 95% CI: 1.41–8.89, $p = 0.007$. Our population had a similar age distribution and rate of IPI > 2 as observed in the literature. The frequency of DE was lower and non-GCB was higher than reported in previous studies, probably an effect of the different and heterogeneous cut-offs for MYC and BCL2 used; therefore, the correlation between DE and non-GCB lymphomas was not found in this retrospective cohort, as well as its prognostic significance. In this study, we have demonstrated that LDGCB DE is not associated with non-GCB classified by Hans algorithm. DE as well as non-GCB were not validated, in this population, as prognostic risk factors. Classic risk factors such as IPI, PS and clinical staging sustained prognostic value in this setting.

248. LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B LEUCEMIZADO COM DUPLA EXPRESSÃO DE MYC E BCL2: SÉRIE DE CASOS

Laso N, Arcuri I, Luise I, Rêgo M, Gontijo L, Gravina J, Herriot LB

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

O linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB) acomete o sangue periférico em até dez por cento dos pacientes,¹ com pior sobrevida a despeito da quimioterapia atual.² Casos de morfologia blastoide com duplo rearranjo envolvendo MYC foram relatados.³ A dupla expressão de MYC e BCL-2 confere pior prognóstico mesmo na ausência da alteração genética.⁴ Apresentamos três pacientes admitidos entre junho e novembro de 2016 no Instituto Nacional de Câncer. **Caso 1:** Homem de 24 anos com fadiga, hepatoesplenomegalia, febre e hipoxemia. Exames com 257.000 leucócitos/mcL (morfologia blástica); Cr 6,4 mg/dL; AcU 21 mg/dL e LDH 7.985 U/L. A radiografia de tórax mostrava infiltrado alveolar bilateral difuso. Recebeu antibioticoterapia, hemodiálise e leucoaférese, porém houve piora e necessidade de ventilação mecânica. A imunofenotipagem de sangue periférico revelou 90% de células sugestivas de doença linfoproliferativa de linfócitos maduros B. Houve resposta fugaz à citorredução com RCOP e o paciente evoluiu com rash cutâneo difuso. A biópsia da pele evidenciou LNHDGCB pós-centro germinativo com expressão de BCL2 e MYC em 60% das células. As tomografias computadorizadas (TC) de crânio e tórax foram compatíveis com infiltração linfomatosa em parênquimas cerebral e pulmonar, o que mostra a propensão por acometimento extranodal. O paciente evoluiu rapidamente para óbito. **Caso 2:** Mulher de 62 anos com dispneia, adenomegalia cervical e derrame pleural à esquerda. Os exames laboratoriais mostravam 21.930 leucócitos/

mcL (26% imaturos); AcU 18,6 mg/dL; LDH 27,196 U/L; Cr 1,6 mg/dL. A biópsia de medula óssea mostrou infiltração por linfoma de células B de alto grau CD10+, Bcl2+ e MYC+ em 70% das células. A paciente foi tratada inicialmente com RDAEPOCH, descalonado para RCHOP por toxicidade, obtendo TC negativa após seis ciclos. Dois meses depois, evoluiu com leucocitose, hepatoesplenomegalia, síndrome de lise tumoral e massa em parênquima cerebral. A paciente evoluiu para óbito em um mês de tratamento paliativo. **Caso 3:** Homem de 53 anos com insuficiência respiratória por compressão de via aérea, linfadenomegalia generalizada, esplenomegalia e 33.000 leucócitos/mcL (68% imaturos). A biópsia de linfonodo cervical mostrou LNHDGCB com Bcl2, Bcl6 e MYC expressos em 60% das células. Após quatro ciclos de R-CODOXM/IVAC, houve resposta parcial. Foi resgatado com R-ICE e obteve resposta completa após quatro ciclos. Aguardando transplante autólogo de medula óssea. **Conclusão:** O LNHDGCB leucemizado duplo-expressor de MYC e BCL2 é uma apresentação extremamente agressiva e com prognóstico reservado. São necessários estudos para definir a melhor estratégia terapêutica nestes casos.

Referências:

1. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. (IARC, 2008).
2. Muringampurath-John D, Jaye DL, Flowers CR, Saxe D, Chen Z, Lechowicz MJ, et al. Characteristics and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma presenting in leukaemic phase. *Br J Haematol.* 2012;158:608-14.
3. Ott G. Aggressive B-cell lymphomas in the update of the 4th edition of the World Health Organization classification of haematopoietic and lymphatic tissues: refinements of the classification, new entities and genetic findings. *Br J Haematol.* 2017;178:871-87.
4. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016;127:2375-90.

249. LINFOMA NÃO HODGKIN APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO

Marques LM, Nunes VM, Santos FWRD, Coutinho IF, Alves VM, Gabriel BN, Felix ECP, Petrola INS, Surimã RN, Andrade YRS

Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A imunossupressão, necessária para prevenir rejeição em transplantes alogênicos de medula óssea e de órgãos sólidos pode predispor à desordem linfoproliferativa pós-transplante (DLPT). Acredita-se que esta complicação tem relação com a infecção do vírus Epstein-Barr (EBV), que é capaz de penetrar as células B e induzir sua proliferação. A incidência de DLPT é maior em transplantes alogênicos de medula óssea, coração e pulmão, ocorrendo em até 20% dos pacientes, sendo mais comum em pacientes pediátricos. Os mecanismos dos casos que não possuem relação com o vírus EBV não são bem compreendidos, podendo ser relacionados com outros agentes infecciosos ou com uma resposta autoimune deflagrada pelo enxerto. **Materiais e métodos:** Realizamos relato de caso de um paciente de 43 anos de idade com diagnóstico de doença linfoproliferativa após transplante de medula óssea alogênico aparentado através de revisão de seu prontuário, observando-se seu diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem e sua anamnese. O paciente em questão era portador de anemia aplásica, tendo realizado transplante de medula óssea alogênico aparentado há 12 meses da admissão. Chegou ao Centro de Referência relatando quadro recente de dor abdominal intensa, localizada na região periumbilical, sem irradiação, que piorava com a alimentação e que melhorava com o uso de dipirona, caracterizava a dor como aperto, contínua e com picos de exacerbação, associada a despertar noturno. Na admissão, realizou TC abdominal que revelou presença de linfonodo mesentérico necrosado, tendo sido submetido à laparotomia exploradora, na qual realizou colectomia direita, ilectomia terminal e retirada de linfonodos. No laudo histopatológico, foi descrito linfoma não Hodgkin, favorecendo o diagnóstico de doença linfoproliferativa pós-transplante. **Resultado:** O seguinte estudo tem o objetivo de evidenciar a dificuldade de diagnóstico de doenças linfoproliferativas pós-transplante por sua raridade, seus aspectos morfológicos heterogêneos, sua falta de estudos no âmbito científico e a quantidade de diagnósticos diferenciais, fatores que participam para o subdiagnóstico dessa enfermidade. Visamos evidenciar a importância da utilização de relatos de caso para maior divulgação e estudo dessa doença que, se não tratada rápida e corretamente, pode ter um mal prognóstico.

250. LINFOMA NÃO HODGKIN APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO

Marques LM, Nunes VM, Santos FWRD, Coutinho IF, Alves VM, Gabriel BN, Felix ECP, Petrola INS, Surimã RN, Andrade YRS

Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A imunossupressão, necessária para prevenir rejeição em transplantes alogênicos de medula óssea e de órgãos sólidos pode predispor à desordem linfoproliferativa pós-transplante (DLPT). Acredita-se que esta complicação tem relação com a infecção do Epstein-Barr vírus (EBV), que é capaz de penetrar as células B e induzir sua proliferação. A incidência de DLPT é maior em transplantes alogênicos de medula óssea, coração e pulmão, ocorrendo em até 20% dos pacientes, sendo mais comum em pacientes pediátricos. Os mecanismos dos casos que não possuem relação com o vírus EBV não são bem compreendidos, podendo ser relacionados com outros agentes infecciosos ou com uma resposta autoimune deflagrada pelo enxerto. **Material e métodos:** Trata-se do relato de caso de um paciente de 43 anos de idade com diagnóstico de doença linfoproliferativa após transplante de medula óssea alogênico aparentado através de revisão de seu prontuário, observando-se seu diagnóstico, exames laboratoriais e de imagem e sua anamnese. **Resultados e discussão:** O paciente em questão era portador de anemia aplásica, tendo realizado transplante de medula óssea alogênico aparentado há 12 meses da admissão. Chegou ao Centro de Referência relatando quadro recente de dor abdominal intensa, localizada na região periumbilical, sem irradiação, que piorava com a alimentação e que melhorava com o uso de dipirona, caracterizava a dor como aperto, contínua e com picos de exacerbação, associada a despertar noturno. Na admissão, realizou TC abdominal que revelou presença de linfonodo mesentérico necrosado, tendo sido submetido a laparotomia exploradora, na qual realizou coelotomia direita, ilectomia terminal e retirada de linfonodos. No laudo histopatológico, foi descrito linfoma não Hodgkin, favorecendo o diagnóstico de doença linfoproliferativa pós-transplante. **Conclusão:** O seguinte estudo é importante pois evidencia a dificuldade de diagnóstico de doenças linfoproliferativas pós-transplante por sua raridade, seus aspectos morfológicos heterogêneos, a falta de estudos no âmbito científico e a quantidade de diagnósticos diferenciais, fatores que participam para o subdiagnóstico dessa enfermidade. A partir disso, evidenciou-se a importância da utilização de relatos de caso para maior divulgação e estudo dessa doença que, se não tratada rápida e corretamente, há a probabilidade de um mal prognóstico.

251. ABSOLUTE MONOCYTE COUNT IS PREDICTIVE OF OVERALL SURVIVAL AND PROGRESSION-FREE SURVIVAL IN NODAL PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA (PTCL)

Hamasaki DT, Lage LAPC, Moreira FR, Zerbiní MCN, Rocha VG, Pereira J

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

Background: PTCLs are a heterogeneous group of lymphoproliferative disorders with an aggressive clinical course and typically poor outcome with current treatment strategies. Identifying potential new therapeutic targets and prognostic markers remains a challenge. The role of the tumor microenvironment on neoplasm behavior has been studied by several groups, and the content of high tumor-associated macrophages (TAMs) has been evaluated as a potential marker of clinical outcome in hematological malignancies. An analysis of absolute monocyte count (AMC) as a simple prognostic parameter and surrogate marker for TAMs and host immune homeostasis also has a focus on previous researches. Unfortunately, data regarding those markers in PTCL are still scarce, and no other studies on this subject were performed in a Latin American population. **Purpose:** To evaluate the prognostic value of the AMC in peripheral blood and macrophage CD68 antigen expression by immunohistochemistry (IHC) staining in tumoral tissues of nodal PTCL patients. **Methods:** A single-center, retrospective study approved by the institutional ethics committee. AMC at diagnosis was obtained by medical records review. Archived paraffin blocks were used for IHC staining for CD68, and a semiquantitative scoring method was performed by three different experts. The Contal and O'Quigley approach was performed to identify an optimal cut-off point of both

monocytosis and CD68+ density that better correlated with OS and PFS. **Results:** A total of 87 consecutive patients treated at our institution from January 2000 to December 2014 were included in this analysis. Median age was 49 years (range 14-84). Fifty-two patients were male (59.8%) and thirty-five were female (40.2%). The distribution by histopathologic subtypes was: 34.5% PTCL not otherwise specified (NOS), 33.3% ALK-negative anaplastic large cell lymphoma (ALCL), 20.7% ALK-positive ALCL, and 11.5% angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). Median follow-up was 7.09 years. Median OS was 3.1 years (95% CI 1.3-8.4 years), with a 5-year OS of 43.3% (95% CI 32.5-53.7%). Median PFS was 1.5 year (95% CI 0.8-2.6 years) with a 5-year PFS of 29.2% (95% CI 19.7-39.3%). The cut-off point for absolute monocyte count was $1.5 \times 10^9/L$. Median OS for patients with monocytosis $\geq 1.5 \times 10^9/L$ was 0.83 years versus 3.7 years for the ones with $< 1.5 \times 10^9/L$ ($p = 0.035$) [HR 2.32 (95% CI 1.03-5.22)]. Median PFS for AMC $< 1.5 \times 10^9/L$ was 1.5 years, and 0.5 years ($p = 0.031$, HR 2.25) for AMC $\geq 1.5 \times 10^9/L$. CD68 staining was only evaluated in 26 patients due to dubious staining quality and small specimen size of the rest of the biopsy samples. Median CD68+ staining was 34% (range 13-75), and the cut-off point found was 43%. Eighteen patients had CD68+ staining $< 43\%$, and eight patients had CD68+ $\geq 43\%$. Significant association between CD68+ IHC expression with OS or PFS was not found, but 72% of the patients with low CD68+ expression died ($n = 13$) compared to 25% of the high CD68+ expression group ($n = 2$) ($p = 0.055$). Correlation between CD68 expression and monocytosis was also not demonstrated. **Conclusion:** We demonstrated that absolute monocyte count $\geq 1.5 \times 10^9/L$ was associated with poor prognosis in nodal PTCL and can be used as a prognostic marker in this population. However, the CD68 expression by IHC did not correlate with survival.

252. APLICAÇÃO DA COLETA AUTOMÁTICA DE DADOS ELETRÔNICOS DURANTE A PRÁTICA CLÍNICA PARA ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN

Bellesso M, Centrone R, Dias DF, Vargas JC, Lucena LL, Barqueira MF, Campos CM, Almeida JM, Garcia LYC, Silva RSA

Instituto HEMOMED, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Atualmente, além dos interesses científicos para identificar características epidemiológicas essencialmente brasileiras, é fundamental avaliar indicadores de qualidade e monitorização dos casos assistidos. Em meados de 2015, elaboramos projeto contido no prontuário eletrônico da nossa Instituição para coleta de dados automáticos durante o atendimento assistencial atrelado ao CID. **Objetivo:** Avaliar a aplicabilidade do sistema de informação contínuo de dados para o perfil epidemiológico dos pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH). **Metodologia:** Analisamos prospectivamente dados entre 01/01/2016 e 31/07/2017. Foram considerados casos pacientes com CID B21, C82, C83, C84, C85 ou C91. Excluímos os casos antigos sem informações claras sobre o diagnóstico, como também os casos tratados em outras instituições. Foram considerados casos novos pacientes com a data da biópsia entre 01/01/2016 e 31/07/2017. O resgate do armazenamento dos dados foi executado em 03/08/2017, sendo realizada a análise epidemiológica em seguida. **Resultados:** Foram inseridos 654 pacientes. Foram excluídos 47 casos, pois não havia dados adequados, como também 250 casos por não terem iniciado o tratamento ou início do seguimento na Instituição. Restaram 357 pacientes com mediana de idade 57,37 (17-88) anos. Destaca-se a presença de 27 (7,5%) pacientes com idade superior a 80 anos. O sexo feminino representou 52,9% dos casos. Encontramos sete (2%) casos de Linfomas relacionados a SIDA, sendo quatro (57,1%) com Linfoma de Burkitt associado à imunodeficiência. Encontramos 321 (91,7%) linfomas de células B e 29 (8,3%) LNH-T; 163 (46,6%) com diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B (LDGCB); 73 (20,8%) linfoma folicular; 29 (8,3%) linfoma de células T (LNH-T); 20 (5,7%) linfomas de células do manto; 18 (5,2%) linfomas B não classificáveis; 14 (4%) linfomas da zona marginal; 12 (3,4%) linfomas de grandes células B primários de mediastino; 8 (2,3%) linfomas linfocíticos; 5 (1,4%) macroglobulinemias de Waldenström; 2 (0,6%) tricoleucemias; 2 (0,6%) linfomas linfoblásticos; 2 (0,6%) linfomas de Burkitt esporádicos; 1 (0,25%) linfoma com características entre LDGCB e Burkitt e 1 (0,25%) linfoma com características entre LDGCB e linfoma de Hodgkin clássico. Entre os casos LNH-T, a mediana de idade foi 51,3 (23-86) anos, com 48,2% do

sexo feminino. Distribuição entre os subtipos: linfoma T periférico não especificado: 13 (44,8%); linfoma de grandes células anaplásico: 7 (24,1%); micose fungoide: 3 (10%); leucemia/linfoma de células T do adulto: 2 (7%); leucemia linfocítica granular de grandes células T: 2 (7%); linfoma T/NK extranodal tipo nasal 1: (3,5%) 3; e linfoma angioimunoblástico de células T: 1 (3,5%). Entre 01/01/2016 e 31/07/2017, atendemos 105 casos novos. Média mensal de 5,52 ($\pm 2,3$). **Discussão:** De acordo com estudos nacionais, a incidência dos LNH é semelhante aos dados da literatura, exceto nos LNH-T. Entretanto, destaca-se um grupo frágil e de especial atendimento que são os pacientes com idade superior a 80 anos, representando 7,5% dos casos. **Conclusão:** Consideramos o sistema informatizado de coleta de dados inserido no prontuário eletrônico da nossa Instituição aplicável para análise de dados epidemiológicos nos pacientes com LNH.

253. LINFOMA DE ZONA MARGINAL EXTRANODAL DE MAMA: RELATO DE CASO

Silveira MP, Filho AHZ, Ferreira BP, Oliveira GM, Zanon MF, Moura EC, Damasceno LLL, Leite SPM, Camargo FS

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de linfoma de zona marginal extranodal de mama em paciente jovem com transformação precoce para linfoma difuso de grandes células B de rápida progressão e refratário ao tratamento. **Material e métodos:** Feminina, 39 anos, notou adenomegalia axilar dolorosa. Procurou mastologista, que identificou nodulação mamária, além de axilar. Realizada biópsia de linfonodo e lesão de mama, que diagnosticou Linfoma de Zona Marginal Extranodal (LMZ extranodal) com Ki-67 de 30%. PET-CT evidenciou áreas de hiper captação do radiofármaco em vários nódulos sólidos na mama D (SUV = 12,9), linfonodomegalias infraclaviculares a D e axilares (maior SUV = 14,4) e nódulo sólido no ovário D de 1,8 cm (SUV = 7). Biópsia de medula óssea livre de infiltração neoplásica. Ausência de sintomas B. Paciente foi tratada com R-CHOP x 6 ciclos, com desaparecimento de doença palpável. Após 30 dias do último ciclo de quimioterapia, enquanto aguardava realização de PET-CT de reavaliação, iniciou com poliartralgia, aumento progressivo do volume mamário, reaparecimento das adenomegalias e sintomas B. PET-CT evidenciou progressão da doença com surgimento de tecido sólido hipermetabólico difuso nas mamas, surgimento de novas linfonodomegalias hipermetabólicas, bem como aumento da atividade metabólica daquelas já existentes e aumento das dimensões e atividade metabólica do ovário direito (3,2 cm; SUV = 12,8). Realizada nova biópsia de tecido mamário, que evidenciou por meio da imuno-histoquímica tratar-se de uma transformação para Linfoma Difuso de Grandes Células B (LNHDGCB) com Ki-67 de 90%. Paciente recebeu 2ª linha de quimioterapia com R-ICE x 3 ciclos e apresentou inicialmente diminuição clínica de volume de doença. Evoluiu durante o tratamento com sintomas neurológicos. Ressonância de crânio mostrou lesão expansiva em lobo frontal direito, sugerindo lesão neoplásica. O liquor era negativo para neoplasia. Recebeu radioterapia em sistema nervoso central (SNC), com melhora do quadro neurológico, porém apresentou rápida progressão da doença, evoluindo para óbito. **Resultados:** A paciente relatada foi tratada com esquema R-CHOP por apresentar LMZ extranodal estágio avançado, porém apresentou progressão precoce da doença em vigência do tratamento quimioterápico, com transformação para um linfoma agressivo confirmada em biópsia e infiltração em SNC. Foi refratária ao tratamento, evoluindo para óbito. **Discussão:** O LMZ extranodal constitui cerca de 5% de todos os linfomas não Hodgkin. Com relação aos sítios de acometimento, respondem por 50% de todos os linfomas gástricos, mas podem se originar em muitos outros tecidos epiteliais como anexos oculares, glândula salivar, tireoide, pulmão, mama, pele, fígado, intestino, sistema urogenital e dura-máter. A maioria dos casos envolve adultos, com mais de 60 anos, com uma leve predominância pelo sexo feminino. O tratamento de pacientes com estágio avançado LMZ extranodal não está claramente definido, e a maioria dos dados nesta população vem de série retrospectiva ou extrapolação de dados de outros LNH indolentes. **Conclusão:** O caso relatado é de um LMZ extranodal com apresentação rara de mama em uma paciente jovem, o que habitualmente não é descrito na literatura. A paciente foi tratada inicialmente como LMZ extranodal estágio avançado, porém evoluiu com transformação para um linfoma agressivo e progressão da doença, sendo a mesma refratária ao tratamento e com desfecho desfavorável.

254. EXCELLENT OUTCOME OF PRIMARY ORBITAL LYMPHOMA: A CLINICAL-PATHOLOGICAL STUDY OF 40 CASES

Herculani JECC, Marques MO, Lemos GGD, Borba TM, Ayoub FL, Hsu JC, Brito F, Baiocchi OC

Departamento de Oncologia Clínica e Experimental, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

Objectives: Lymphomas of the orbit and orbital adnexa are rare tumors, comprising only 1% of all non-Hodgkin's lymphoma. The majority of non-Hodgkin's lymphomas (NHL) of the orbit are extranodal marginal-zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type (MALT). The diagnosis of primary orbital lymphoma (POL) challenges both ophthalmologists and pathologists, especially due to nonspecific clinical signs and symptoms and insufficient biopsy material, and because of that diagnostic delay often occurs. This study analyzes the clinical characteristics and outcome of primary orbital lymphoma patients treated at our Lymphoma Service from the Federal University of São Paulo between 1997 and 2017. **Material and methods:** We retrospectively reviewed demographic, treatment and outcome data of patients treated for POL from 1997 to 2017. The charts were reviewed and the data were tabulated in a predesigned pro forma. Exclusion criteria were: age < 18 years, HIV+ patients and systemic lymphomas with orbital involvement. POL was considered Ann Harbor stage IA. **Results and discussion:** Fifty patients were retrieved. Ten patients were excluded with the diagnoses of advanced follicular and mantle cell lymphoma with orbital involvement. Presenting signs and symptoms included proptosis, eyelid lesions, tearing, chemosis, decreased visual acuity, ptosis, pain, squint, and optic nerve compression. Median age was 60 years (range: 26-86 years). Out of 40 patients, 52.5% were male and 47.5% female, making the male:female ratio approximately 1.1:1; 82.5% were MALT NHL and 17.5% were diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Patients were thoroughly evaluated and staged. All MALT NHL patients received radiotherapy (median dose 3120cGy, range 2000cGy from 3600cGy). Radiation was delivered by 3DCRT technique. Patients with DLBCL received CHOP-based chemotherapy with or without rituximab (usually four cycles of R-CHOP), consolidation radiotherapy (median dose 2837cGy, range 2600cGy from 3200cGy) and intrathecal (IT) prophylactic chemotherapy with methotrexate and dexamethasone. There was no evidence of leptomeningeal involvement in any of the cases. Median follow-up was 60 months. Local control rates were 100%; the 5-year progression-free survival was 97.5% and the 5-year overall survival was 100%. Severe acute and late toxicities were not reported, except for dry eyes, hyperemia and cataracts. **Conclusions:** This study showed that POL has excellent prognosis and very low and acceptable toxicity. Radiotherapy remains the first-line treatment for MALT POL, and CHOP-based chemotherapy with consolidation radiotherapy and IT prophylaxis, the first-line therapy for aggressive POL.

255. ANÁLISE CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA E DETERMINAÇÃO DE FATORES PROGNÓSTICOS EM COORTE UNICÊNTRICA DE PACIENTES BRASILEIROS COM LINFOMA NÃO HODGKIN DA ZONA MARGINAL ESPLÊNICA (LZME)

Santos FFC, Lage LAPC, Costa RO, Pereira J, Rocha V

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: LZME é uma neoplasia de pequenos linfócitos B maduros primária do baço, correspondendo a 80% dos linfomas esplênicos e 2% das linfoproliferações. Predomínio em idosos, ambos os sexos, curso indolente, associado a bom prognóstico. Trata-se de doença pouco estudada, com falta de consenso na literatura atual com relação aos fatores prognósticos e como estes influenciam as propostas terapêuticas. **Objetivo:** Avaliar desfecho clínico e determinar fatores de bom prognóstico em coorte brasileira para descrever as características desses pacientes e possíveis abordagens terapêuticas. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional unicêntrico. Pacientes diagnosticados com LZME, HIV negativos, com idade entre 18-80 anos, ambos os sexos, no maior Centro Oncológico Brasileiro (ICESP) – de 1992 a 2016 (n = 39). SG e Sobrevida Livre de Progressão (SLP) foram estimadas pelo método Kaplan-Meier. Análise univariada de regressão de Cox foi utilizada para estimar associação entre características clínicas e endpoints de sobrevida.

da. **Resultados:** 39 pacientes com LZME tratados no ICESP de janeiro de 1992 a dezembro de 2016. Mediana etária no diagnóstico: 63 anos (28-76 anos). A maioria dos pacientes eram mulheres (71,8%), com estágio IV de Ann Arbor (87,2%) e Performance Status ECOG 0-1 no diagnóstico (69,7%). Envolvimento de medula óssea ocorreu em 87,2% e sintomas B em 57,9%. SG em 1, 5 e 8 anos foram 94,4% (IC 95%; 79,4-98,6), 76,9% (IC 95%; 54,6-89,2) e 64,8% (IC 95%; 39,8-81,6), respectivamente. SLP em 1, 5 e 8 anos foram 85,9% (IC 95%; 69,3-93,9), 63,7% (IC 95%; 43,5-78,4) e 45,4% (IC 95%; 23,2-65,2), respectivamente. Em Regressão de Cox Univariada, fatores relacionados a melhor SG em 5 anos foram: Hb > 10 g/dL (HR: 0,14; IC 95%: 0,03-0,68; p = 0,0047), > 100.000 plaquetas/mm³ (HR: 0,23; IC 95%: 0,06-0,99; p = 0,0316), albumina > 3,5 g/dL (HR: 0,09; IC 95% 0,02-0,44; p = 0,0002), DHL < 480 U/L (HR: 0,25; IC 95% 0,08-0,74; p = 0,0275), leucócitos > 6.120/mm³ (HR: 0,10; IC 95% 0,01-0,84; p = 0,0092), linfócitos > 2.700/mm³ (HR: 0,11; IC 95% 0,01-0,89; p = 0,0125). Escore de Arcaini alto risco (HR: 14,26; IC 95% 1,65-123,20; p = 0,0023) e Escore Working Group alto risco (HR: 6,66; IC 95% 1,48-30,05; p = 0,0045) associaram a pior SG 5 anos. Destacaram-se como fatores associados a pior SLP 5 anos: Hb < 10 g/dL (HR: 2,80; IC 95% 0,95-8,10; p = 0,0485), plaquetas < 100.000/mm³ (HR: 2,78; IC 95% 0,95-8,02; p = 0,050), albumina < 3,5 g/dL (HR: 3,39; IC 95% 1,07-10,72; p = 0,0073), DHL > 480 U/L (HR: 4,47; IC 95% 1,42-13,73; p = 0,0054), Escore de Arcaini alto risco (HR: 7,32; IC 95% 1,96-27,34; p = 0,0007) e Escore Working Group alto risco (HR: 7,29; IC 95% 2,25-23,56; p = 0,001). **Conclusão:** Essa é a maior coorte brasileira de portadores de LZME relatada até o momento. Dados epidemiológicos dessa coorte são concordantes com os relatos da literatura. Embora trate-se de doença indolente, uma parcela de pacientes apresenta prognóstico restrito. Em um país com escassez de recursos, como o Brasil, propomos que monoterapia com rituximabe seja reservada a pacientes com HB < 10 g/dL, < 100.000 plaquetas/mm³, albumina < 3,5 g/dL, DHL > 480 U/L e escore de Arcaini alto risco, enquanto pacientes que não apresentam esses fatores possam ser satisfatoriamente abordados com esplenectomia quando terapia for indicada.

256. LINFOMA NÃO HODGKIN CAUSANDO ABDÔMEN AGUDO OBSTRUTIVO EM IDOSA: RELATO DE CASO

Campos DB, Morais MMM, Coutinho PGC, Frana KAN, Filho WAF, Holanda AKG, Rodrigues MIA, Lopes VEGQ, Nunes SP

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Descrever o caso de uma paciente com um raro tumor do intestino delgado do tipo linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB), de difícil diagnóstico e com rápida evolução dos sintomas, que culminou com quadro de obstrução intestinal aguda. **Material e métodos:** As informações foram obtidas a partir da consulta ao prontuário da paciente, após aprovação pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências Médicas. Foi realizada uma revisão sistemática de artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS, utilizando os descritores "Lymphoma, Non-Hodgkin", "Intestinal Obstruction", "Neoplasms", "Acute Abdomen", "Rituximab". **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 92 anos, branca, natural e procedente da Paraíba, procurou o serviço médico em maio de 2012 com queixas de falta de apetite, depressão e piora do quadro de constipação que apresentava há muitos anos. Nessa ocasião, a mesma melhorou com sintomáticos. Em julho de 2012, a paciente voltou a queixar-se de constipação, falta de apetite, vômitos intensos e perda de peso. A paciente evoluiu com quadro de obstrução intestinal aguda. Na investigação etiológica, foi realizada tomografia computadorizada de abdome sem contraste, que revelou acentuada dilatação de algumas alças de delgado, duodeno e câmara gástrica, com ponto de obstrução localizado em topografia pélvica. A paciente foi submetida a intervenção cirúrgica, na qual houve ressecção de 25 cm de intestino delgado. Exame anatomopatológico revelou neoplasia ulceroinfiltrativa medindo 7,0 cm, com presença de infiltrações linfáticas e perineurais, com linfadenite reacional em 15 linfonodos dissecados. Exame imunohistoquímico e imunocitoquímico: POSITIVO: CD45, CD20, Bcl-2, MIB1 (Antígeno Ki-67), CD10, CD79a, BCL-6. Aspectos histológicos de linfoma não Hodgkin de grandes células B. O estadiamento clínico da paciente foi IEB. A paciente foi diagnosticada com LNHDGCB, sendo iniciado tratamento com Rituxumabe 375 mg/m² uma vez por semana, por 4 semanas, com TC de abdome revelando remissão completa após término do esquema. **Discussão:** O linfoma não Hodgkin (LNH) é o linfoma mais comum na população acima de 40 anos, sendo a quinta forma mais comum de câncer no Brasil. A ocorrência de linfomas primários em intestino delgado é rara e representa menos de

2% de todas as neoplasias intestinais e 10-20% das neoplasias do intestino delgado. Os tumores do intestino delgado são raros, correspondendo a cerca de 1% a 6% de todas as neoplasias do trato gastrointestinal e, quando malignos, seu prognóstico é ruim. O diagnóstico é difícil, pois determinam queixas vagas e inespecíficas e quase sempre estão avançados na ocasião do tratamento definitivo. Os linfomas primários representam menos de 2% de todos os tumores malignos gastrointestinais. Cerca de 20-40% dos LNH do tubo digestivo localizam-se no intestino delgado. **Conclusão:** Após o estudo anatomopatológico da peça cirúrgica, diagnosticou-se LNHDGCB. Eles são linfomas de comportamento agressivo, mas que podem ser curados com quimioterapia. A paciente segue em acompanhamento clínico com quadro estável e não apresentou reações adversas ao tratamento. Encontra-se com remissão completa da doença desde o início da terapia, em uso de rituximabe de manutenção.

257. LINFOMA DGC B DE ALTO GRAU EM IDOSA COM 97 ANOS: RELATO DE CASO

Ferreira FM, Figueiredo PON, Nascimento DLM, Nascimento MHA

Prevent Senior, Brasil

Introdução: Linfoma difuso de grandes células (LDGC) é o linfoma mais comum e compreende mais de 40% dos linfomas em idosos. Tem-se observado aumento da incidência de linfoma nessa população, apresentando prognósticos piores quando comparada com a população mais jovem. Esse trabalho tem como objetivo fazer um relato de caso de uma idosa de 97 anos com LDGC e seu tratamento. **Relato de caso:** Mulher, 97 anos, com aparecimento de tumoração em seio maxilar direito há 3 meses. No diagnóstico, apresentava apenas dificuldade para abertura ocular direita, sem sintomas B e ECOG 2. A biópsia da lesão foi compatível com Linfoma difuso de grandes células B Ki-67 90%, estadiamento IVA com IPI intermediário alto. Paciente recebeu avaliação de equipe de oncogeriatria do serviço, que a classificou como idosa frágil com alto risco de toxicidade à quimioterapia, orientando cuidados prévios ao tratamento, redução das doses a serem utilizadas e sua imediata suspensão caso houvesse sinais de toxicidade. Apesar da idade avançada e dos riscos do tratamento, foi optado por início de quimioterapia visando melhora da qualidade de vida da paciente. O tratamento foi feito com seis ciclos de R-mini-CHOP com Filgastrim de resgate, com boa tolerância. Apresentou como intercorrências broncopneumonia e erisipela, ambas após o quinto ciclo. Fez uso de sulfametazol-trimetopina e aciclovir como profilaxias. Durante o período de quimioterapia, paciente realizava exames laboratoriais e avaliação clínica semanal. Após o referido tratamento, apresentou resposta parcial com importante redução da tumoração em seio maxilar direito, possibilitando recuperação da abertura ocular. Após 5 meses do fim da quimioterapia, paciente segue bem, mantendo resposta parcial. **Discussão:** Pacientes idosos com LDGC tem prognósticos piores quando comparados aos mais jovens, mas a idade cronológica isolada não é um critério para definir capacidade de tolerância a um tratamento curativo. A baixa tolerabilidade ao tratamento e a dificuldade para administração de doses adequadas contribuem para respostas piores. Os prognósticos piores em pacientes idosos dependem de uma variedade de fatores, como agressividade da doença, comorbidades do paciente, uso de polifarmácia, com aumento da toxicidade das drogas, e nível da condição socioeconômica. A paciente do relato de caso era uma idosa frágil com grandes riscos de complicações ao tratamento e, por isso, optou-se pelo esquema R-mini-CHOP. Paciente teve boa tolerância ao tratamento com poucas intercorrências, apresentando uma resposta parcial. **Conclusão:** R-mini-CHOP é bem tolerado na população idosa, porém tratar um paciente extremamente idoso é uma decisão muito difícil. A avaliação com equipe especializada – oncogeriatria – para estabelecer o grau da fragilidade da paciente e potenciais toxidades foi de fundamental importância para adequada decisão terapêutica e seguimento.

258. EVOLUÇÃO DESFAVORÁVEL DE UM LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B COM COMPLICAÇÃO DE FÍSTULA VASCULAR MADIANTAL

Silveira MP, Souza RS, Ferreira BP, Filho AHZ, Oliveira GM, Ferreira DS, Zanon MF, Leite SPM, Damasceno LLL, Camargo FS, Araujo GMP, Coser JA

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um paciente com linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB) com complicação de fistula vascular mediastinal após tratamento quimioterápico e evolução desfavorável. **Material e métodos:** Paciente masculino, 22 anos, história de tosse limitante há 45 dias, dor abdominal e perda ponderal de 16 kg neste período. Exame físico evidenciou abdome doloroso à palpação, com esplenomegalia de 14 cm e taquidispnéia. Tomografia (TC) de tórax: linfonodomegalias esparsas pelo mediastino, hilos pulmonares, regiões infraclaviculares e paraesofageanas com formação de massa mediastinal de 10 x 6 cm subarinal. Essas lesões envolviam a traqueia distal, carina e brônquios, determinando redução luminal parcial do brônquio principal D. TC de abdome: formação expansiva heterogênea retroperitoneal imprecisa. Biópsia de massa e linfonodos abdominais resultou em linfoma B com alto índice proliferativo inclassificável, sugestivo LNHDGCB. Medula óssea livre de infiltração. IPI = 3 pontos. Iniciado tratamento com esquema quimioterápico R-CHOP. **Resultados:** Paciente apresentou resolução da sintomatologia com o início do tratamento quimioterápico. A avaliação do interm mostrou resposta parcial. Após término da quimioterapia, enquanto aguardava PET-CT para avaliação de resposta, evoluiu com vômitos refratários a terapia oral, associado à tosse. TC de tórax: formações expansivas no mediastino, compatível com linfonodos liquefeitos, pneumonia aspirativa, espessamento parietal do esôfago no terço médio distal, próximo à carina e brônquio fonte E. Paciente ficou internado em tratamento de pneumonia aspirativa e evoluiu com melhora do quadro clínico. PET-CT: áreas de hiper captação de radiofármaco em linfonodos mediastinais, formando conglomerados, envolvendo brônquios e esôfago, com conteúdo gasoso no interior da massa, podendo estar associado a fissura esôfago-nodal. Realizado 2ª linha de quimioterapia com R-DHAP e, após 10 dias, evoluiu com um quadro de piora do padrão respiratório e vômitos. TC de tórax: mediastino repleto por conteúdo gasoso com fistula brônquio-mediastinal / esôfago-mediastinal. Internado na UTI para compensação clínica e nutrição parenteral. Em melhora do estado geral e estável, apresentou tosse súbita seguida de sangramento em grande quantidade por via oral e nasal, incontrolável e evoluindo de forma quase imediata para parada cardiorespiratória refratária decorrente de choque hemorrágico por fistula do tronco pulmonar para o sistema aerodigestório. **Discussão:** O LDGCB é uma entidade clinicopatológica heterogênea que corresponde de 25% a 30% dos casos de linfoma não Hodgkin (LNH). É considerado como agressivo porque a sobrevida é curta na ausência de tratamento adequado. Em geral é curável em metade dos casos, particularmente naqueles que apresenta remissão completa com a 1ª linha de quimioterapia. Os fatores prognósticos estão associados ao índice prognóstico internacional (IPI) e a expressão gênica das células neoplásicas. **Conclusão:** O caso relatado mostra um paciente que apresenta Linfoma B agressivo sugestivo de LNHDGCB que apresentou resposta parcial após término de 1ª linha de quimioterapia, com fistula esôfago-nodal, evoluindo com resposta completa da doença após 1 ciclo da 2ª linha de quimioterapia, porém com complicação atípica, grave e fatal de fistulas mediastinais após desaparecimento de massa bulky.

259. APRESENTAÇÃO ATÍPICA DO LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B – ABDOME AGUDO PERFURATIVO/ISQUÊMICO

Silveira MP, Souza RS, Ferreira BP, Filho AHZ, Ferreira DS, Oliveira GM, Zanon MF, Moura EC, Araujo GMP, Coser JA, Damasceno LLL, Leite SPM, Camargo FS

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de um linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB) com quadro clínico inicial de abdome agudo perfurativo/isquêmico e evolução favorável. **Material e métodos:** Paciente J.C.N., masculino, 55 anos, sem histórico neoplásico familiar, queixava de dor abdominal do tipo cólica irradiada para a região lombar bilateral há 6 meses, além de aumento do volume abdominal há 2 meses, com piora da dor há 15 dias. Apresentava perda ponderal de 20 kg nesse período. Procurou o serviço de urgência com o agravamento dos sintomas associados a vômitos. No exame físico, abdome globoso, distendido, doloroso à palpação difusa e presença de massa palpável no hipocôndrio esquerdo. Realizada tomografia (TC) de abdome, que identificou: espessamento difuso de alças de delgado e formação expansiva medindo 18 x 13 cm, linfonodomegalia adjacente, linfonodomegalia em cadeia ilíaca esquerda, pneumoperitônio e aeroportograma. Diante desses achados, indicada

laparotomia exploradora de urgência, que evidenciou grande quantidade de líquido fecaloide, massa tumoral aderida às alças e necrose local. Realizada enterectomia desde 10 cm do ângulo de Treitz e 150 cm de delgado com ressecção da massa, o procedimento transcorreu sem intercorrências e o paciente evoluiu bem no pós-operatório. Recebeu alta 10 dias após o procedimento. O anátomo patológico inicial demonstrou: neoplasia maligna indiferenciada, sendo solicitado imunohistoquímica (IHQ) complementar. Porém, antes do retorno médico para o resultado da mesma, o paciente procurou o pronto socorro, com queixas semelhantes às anteriores. A nova TC evidenciou formação expansiva heterogênea e mal definida de mensuração imprecisa, envolvendo todo o cólon esquerdo e linfonodomegalia retroperitoneal. Nesse momento recebemos o resultado de IHQ: LNHDGCB. No contexto de urgência, o paciente iniciou tratamento quimioterápico de urgência com protocolo R-CHOP. **Resultados:** Após 1º ciclo de R-CHOP, paciente apresentou resolução do quadro clínico abdominal, com lise tumoral revertida com medidas clínicas. Completados seis ciclos de quimioterapia, paciente havia ganhado 30 kg de peso corporal e PET-CT evidenciava remissão completa da doença. Realizou radioterapia de consolidação em massa bulky abdominal. Segue em acompanhamento onco-hematológico. **Discussão:** O LNHDGCB é o tipo mais comum de linfoma não Hodgkin, correspondendo a cerca de 30% dos casos. Apresentação extranodal é vista em 40% dos casos, e o local mais comum é o trato gastrointestinal. É considerado agressivo porque a sobrevida é curta na ausência de tratamento adequado. **Conclusão:** A apresentação do LNHDGCB extranodal, apesar de ser relativamente frequente (40% dos casos), não se dá, em geral, com uma apresentação de abdome agudo. No caso apresentado, além de uma apresentação atípica com início do quadro com abdome agudo perfurativo/isquêmico, o achado tomográfico de aeroportograma, que é muito raro, conota gravidade do quadro, porém com esforço multidisciplinar houve sucesso no tratamento do caso.

260. ENCEFALOPATIA SECUNDÁRIA POR IFOSFAMIDA – QUANDO SUSPEITAR E COMO TRATAR

Marquez GL, Siqueira IA, Twardowsky AO, Lage LAPC, Pereira J, Rocha VG

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

Introdução: A ifosfamida (IFO) é um agente alquilante análogo à ciclofosfamida utilizado para tratamento de tumores sólidos e hematológicos. A encefalopatia secundária por IFO é bem descrita na literatura e manifesta-se por desorientação, confusão mental, coma e óbito. Pode ocorrer em 5%-60% dos pacientes tratados com este fármaco em período variável de 12-146 horas após início de sua infusão. Sua patogênese envolve a produção do metabólito cloroacetaldéido, que exerce efeito inibitório sobre o sistema nervoso central. Dentre os fatores de risco associados, destacam-se disfunção renal, hipoalbuminemia e presença de massa abdominal. Para o tratamento, recomenda-se interrupção da infusão de IFO e, em casos graves, o uso de azul de metileno. **Relato de caso:** Paciente de 59 anos, masculino, previamente hígido, diagnosticado com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) centro germinativo, IVXB (bulky abdominal de 13,5 cm, pleura e peritônio) e IPI intermediário alto, em janeiro de 2017. Inicialmente, recebeu R-CHOP21 (rituximabe 375 mg/m², ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1,4 mg/m², prednisona 100 mg do D1 ao D5), porém mostrou-se refratário primário após C4. Sequencialmente, recebeu resgate com DHAP (Dexametasona 40 mg do D1 ao D4, cisplatina 100 mg/m² no D1 e citarabina 2.000 mg/m² no D2 e D3). Além de desenvolver toxicidade renal grau 2 secundária à platina, apresentou progressão de doença em mediastino e abdome confirmada pelo 18-FDG/PET-CT. Nesse momento, iniciou-se novo esquema de resgate com IVAC corrigido para função renal (ifosfamida 1500 mg/m² do D1 ao D5, etoposídeo 45 mg/m² do D1 ao D5 e citarabina 1.000 mg/m² de 12/12 horas no D1 e D2). No D3 da infusão, paciente apresentou rebaixamento do nível de consciência e confusão mental, porém sem déficit motor focal ou sintomas cerebelares. Tomografia computadorizada de crânio e punção lombar não evidenciaram anormalidades, porém, no EEG, detectou-se desorganização difusa da atividade cerebral. Diante da suspeita de encefalopatia por IFO, optou-se por interromper sua infusão a partir do D3. Concomitantemente, iniciou-se infusão endovenosa de 50 mg de azul de metileno 6/6 horas até reversão da encefalopatia. Em torno de 48 horas após início do azul de metileno, houve reversão do quadro neuro-

lógico. **Discussão:** Apresentamos um relato de caso de encefalopatia por IFO em paciente com LDGCB refratário primário com fatores de riscos clássicos como disfunção renal, bulky abdominal e hipoalbuminemia. Devido à boa resposta obtida com o esquema IVAC em reavaliação ao exame de 18-FDG-PET-CT, optou-se por manter o protocolo, porém associando-se profilaxia com azul de metileno, conforme recomendação da literatura. **Conclusão:** A encefalopatia por ifosfamida, embora frequente, tem sido subdiagnosticada. Com este relato de caso, tentamos alertar para a necessidade de levantar a hipótese desse evento adverso em paciente em uso de IFO que apresente quadro clínico neurológico de confusão e desorientação mental. Além disso, há necessidade de observar a recomendação de interromper a infusão de ifosfamida e rapidamente introduzir terapia com azul de metileno nos casos graves. A profilaxia com azul de metileno tem sido descrita como suficientemente segura nos casos em que há necessidade de se manter a terapia com ifosfamida.

261. LINFOMA PLASMOBLÁSTICO: ESTUDO RETROSPECTIVO DOS CASOS DA SANTA CASA DE SÃO PAULO

Barbosa MHF, Brasil SAB, Barbosa MF, Paes RAP

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar características epidemiológicas e sobrevida dos pacientes diagnosticados com Linfoma Plasmoblástico da Santa Casa de São Paulo. **Material e métodos:** Trabalho retrospectivo, realizado após coleta de dados de prontuário médico dos pacientes portadores de Linfoma Plasmoblástico de 2003 a 2017. **Resultados:** A coorte totalizou 12 casos, sendo 50% dos casos HIV positivos e 50% negativos. Dentre os HIV negativo, dois pacientes apresentavam história de neoplasia prévia e um transplante hepático prévio. Dois pacientes não apresentavam imunossupressão. A idade de diagnóstico variou de acordo com o status do HIV: média de 44 anos para HIV positivo e 56 anos para HIV negativo. Na imuno-histoquímica, 100% dos pacientes foram CD20 negativo, e o CD45 foi positivo em apenas 16% dos casos. O EBER foi realizado em apenas seis casos, com positividade em 67% dos casos. O Myc foi realizado em apenas um paciente, com resultado inconclusivo; 83,3% dos casos tiveram KI67 acima de 90%; 83% dos pacientes apresentavam estágio localizado no diagnóstico, 100% deles com acometimento extranodal, sendo o aparelho respiratório o mais acometido em nossa casuística (33,3%). Acometimento de medula óssea ocorreu apenas em dois casos, sendo um HIV+ e outro imunocompetente. Com relação ao tratamento, 67% dos pacientes foram tratados com CHOP e 75% fizeram quimioterapia intratecal profilática. A radioterapia foi realizada em apenas um paciente. Apenas três pacientes fizeram segunda linha de tratamento, sendo DHAP a principal escolha. O ATMO foi realizado em apenas um paciente. A sobrevida global média desta coorte foi de 17 meses. **Discussão:** O linfoma plasmoblástico foi inicialmente descrito em HIV positivo e, ainda hoje, há uma predominância nesses pacientes, o que difere de nossa coorte, que mostrou igualdade entre os com e sem HIV. A idade de acometimento dos pacientes é compatível com a mostrada em nossa coorte, sendo que os pacientes com imunossupressão costumam ser mais jovens. Diferentemente do que ocorreu em nossa coorte, a literatura relata que a maioria dos pacientes são diagnosticados em estágio avançado. O acometimento extranodal é bastante frequente, mas há pouco relato de acometimento de aparelho respiratório, sendo a cavidade oral/mandíbula a mais frequente. Assim como em nossa coorte, a positividade para CD 20 e CD45 é baixa, o que dificulta bastante o diagnóstico. A positividade para EBER é relatada em 66% dos casos na literatura, sendo mais comum nos HIV positivos. Em nosso serviço, esse exame não consegue ser realizado de rotina, e os que tiveram resultado negativo eram HIV negativos. O MYC também não é realizado de rotina. Com relação ao tratamento, recomenda-se quimioterapias mais intensivas que CHOP, sendo este considerado inadequado. A quimioterapia intratecal deve ser realizada pelo alto índice de infiltração de SNC deste tumor. Apesar de um atual conhecimento maior em relação a esse Linfoma, a sobrevida ainda é de meses com a quimioterapia, sendo o ATMO uma opção viável neste contexto. **Conclusão:** O linfoma plasmoblástico é uma entidade recente e que ainda carece de um grande estudo prospectivo. Sabe-se mais de sua patogênese atualmente, tendo forte relação com o EBV e o rearranjo do MYC, porém ainda sem conclusões para uma terapia padrão ouro. A maioria dos casos ocorre em pa-

cientes com imunossupressão e os resultados com a quimioterapia padrão são desastrosos, com sobrevida de meses.

262. FUSARIOSE COMO COMPLICAÇÃO EM LEUCEMIA AGUDA – SÉRIE DE CASOS

Rosa LI^a, Junior WFS^a, Tucunduva LTCM^a, Bonazzi PR^b, Buccheri V^a, Velloso EDR^a, Rocha V^a

^a *Serviço de Hematologia, Instituto do Câncer de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

^b *Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A ocorrência de doença fúngica invasiva representa importante complicação na população de pacientes com neoplasias hematológicas. Dentre as etiologias descritas, a fusariose vem exercendo papel de crescente incidência e significativa mortalidade nesses pacientes, tornando cada vez mais necessário o conhecimento de fatores de risco, relações epidemiológicas e medidas de controle. **Objetivo:** Descrição epidemiológica e clínica dos casos de fusariose registrados em pacientes com leucemia aguda do serviço de Hematologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP. **Métodos:** Revisão de prontuário médico e descrição de fatores clínicos, laboratoriais e epidemiológicos de 15 casos de fusariose comprovados por hemocultura e/ou anatomopatológico, com análise descritiva dos achados. **Resultados:** Foram avaliados 15 casos de fusariose, cuja mediana de idade no diagnóstico foi de 51 anos, com discreto predomínio no sexo masculino (53,3%). Dos pacientes avaliados, 66,7% apresentavam-se neutropênicos no momento do diagnóstico, com mediana de 23 dias entre o início dos sintomas relacionados à doença e o diagnóstico da fusariose. Leucemia mieloide aguda (LMA) foi o diagnóstico predominante dentre as doenças de base (73,3%), todas submetidas à indução convencional (7+3). A mediana foi de duas linhas de quimioterapia nos pacientes avaliados, com 46,7% dos casos sendo refratários primários. Houve acometimento cutâneo em 73,3%, pulmonar em 26,7% e positividade de hemocultura em 80% dos casos. A terapêutica predominantemente utilizada foi a associação de anfotericina e voriconazol (66,7%), com transfusões de granulócitos empregada em 26,7% dos casos. A avaliação de comorbidades e fatores de risco evidenciou ocorrência de tabagismo em sete dos 15 pacientes avaliados e diagnóstico prévio de diabetes em apenas 13,3% dos pacientes. A mediana de sobrevida global registrada foi de 19 semanas na amostra analisada. **Discussão:** Conforme dados prévios de literatura, a ocorrência de fusariose como complicação nas leucemias agudas apresenta taxas superiores no Brasil do que as registradas em outros países. Dentre os fatores de risco analisados, o tabagismo tem sido descrito como potencial fator, cujo mecanismo postulado parece envolver alterações na função fagocitária de macrófagos alveolares. A ocorrência de fusariose nessa população atua como fator significativo de morbimortalidade, com curso desfavorável e limitação à terapêutica adequada de uma doença de base grave e com prognóstico adverso. A análise da nossa população reforça a importância do tabagismo como risco, corrobora os dados já firmados de LMA e quimioterapia de indução como fatores associados e evidencia a curta sobrevida a despeito de terapêutica direcionada. A alta taxa de ocorrência em nosso serviço reflete a incidência acima da média mundial já descrita nos escassos trabalhos brasileiros. A avaliação dos fatores associados aos casos descritos, incluindo a contribuição de fatores ambientais e de infraestrutura, foi de extrema importância em nosso serviço, cuja melhoria, como adequação de filtros de água, exerceu importante impacto sobre a incidência dessa complicação. **Conclusão:** A ocorrência de fusariose disseminada como complicação do tratamento e manejo dos pacientes com neoplasias hematológicas representa importante fator adverso, cujas características epidemiológicas e clínicas ainda apresentam escasso registro na população brasileira.

263. UNUSUAL PHENOTYPE OF MATURE B-CELL LYMPHOID NEOPLASMS: TWO CASE REPORTS

Almeida LL, Penitenti M, Conti JE, Bortolucci CM, Ikoma MRV

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brazil

Introduction: Flow cytometry (FCM), a useful auxiliary method for classification of hematological malignancies, is based on the

immunophenotypic profile to support the diagnosis, according to WHO criteria. Usually these neoplasms are characterized by a bright expression of CD45. A CD45^{dim} expression is commonly more distinctive of immature or precursor cells. Here, we describe two exception cases whose screening phenotype was suggestive of an acute disease, and the final immune profile proved to be a mature B-cell disease. **Aim:** To describe unusual patterns of antibody expression of two carriers of mature B-cell neoplasms. **Reports:** The patients were not treated at our center. Their samples were sent for diagnosis, with the following information in their clinical reports. **Case 1:** A 71-year-old woman had been feeling bone pain and weakness for two weeks, without other symptoms. Physical examination showed neither lymphadenomegaly nor hepatosplenomegaly. CBC results: Hb: 10.5 g/dL, platelets: 100,000/mL, WBC: 35,000/mL, lymphocytes: 7,000/mL. Blood smear morphology features: medium-size lymphocytes, some of them with a cytoplasmic narrow rim and others with an abundant pale cytoplasm; the nucleus showed a slightly irregular contour, exhibiting an immature chromatin pattern and an evident nucleoli. The immunophenotype of peripheral blood (PB) was: low FSC and SSC, CD5+, CD7+(58%), CD9+, CD19+, CD20^{bright}, CD22^{bright}, CD38-/+ heterogeneous, CD43+, CD45^{dim}, CD81+, SmIgM^{bright}, SmLambda+. Negative markers: NuTdT, cyCD3, SmCD3, CD10, CD23, CD25, CD34, CD200, CD103, CD123, CD305, SmKappa, cyIgM. **Case 2:** A 78-year-old woman relating fever, weight loss and night sweats for three months. Physical examination showed cervical lymphadenomegaly and splenomegaly. CBC results: Hb: 9.0 g/dL, platelets: 110,000/mL, WBC: 3,340/mL, lymphocytes: 980/mL. PB smear showed 20% of small lymphocytes with scant cytoplasm, regular or slightly irregular nuclear contour, without nucleoli. The immunophenotype of PB showed 8,55% of B cells with low FSC and SSC, expressing CD19-/++ heterogeneous, CD20^{dim}, CD23+/++, CD38-/+ heterogeneous, CD43+, CD45^{dim/negative}, CD49d+, CD81+, CD200++, SmLambda+. Negative markers: CD5, CD10, CD25, CD27, CD34, CD79b, CD103, CD117, CD305, SmIgM, SmKappa, HLA-DR, CXCR5. **Results:** The first case was initially assumed to be an acute leukemia for the dim expression of CD45, but the complete immunophenotype was compatible with mantle cell lymphoma (MCL), with anomalous expression of CD7 and CD45. Considering the clinical and morphological features, the diagnosis was suggestive of blastoid mantle cell lymphoma. Although an uncommon weak to negative expression of CD45 and absence of CD5 expression were noticed in the second case, the complete immunophenotype was compatible with small lymphocytic lymphoma (SLL). **Conclusion:** These cases exemplify two exceptions to the usual immunophenotype profile of mature B-cell neoplasms and may be useful for other cases in the future. The prognostic significance of these immunophenotypes is not well established in the literature.

264. USEFULNESS OF FLOW CYTOMETRY FOR MINIMALLY INVASIVE DIAGNOSIS OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE: CASE REPORT

Almeida LL, Bortolucci CM, Penitenti M, Conti JE, Sabaini CS, Colturato I, Silva FR, Francheschi FLS, Mattos ER

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brazil

Introduction: Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of aggressive B-cell lymphomas and comprises 40% of non-Hodgkin lymphomas (NHL). Characteristically, it shows lymphadenopathy, which can be relatively asymptomatic or cause pain by organ compression. Bone marrow (BM) involvement is much less frequent than in the indolent lymphomas and is present in approximately 20% of cases. Constitutional manifestations such as weight loss, malaise, fevers, night sweats and inappetence are very common and secondary to the high tumor aggressiveness. **Case report:** A 74-year-old woman had been showing weight loss, inappetence and increased abdominal volume for two months. Chest and abdominal tomography showed a small right pleural effusion, massive ascites and an 11-cm-diameter retroperitoneal mass involving splenic hilum, celiac and mesenteric vases. The diagnosis surgery was contraindicated because of the patient's poor performance status (PS) – ECOG 2. A tomography-guided fine needle aspiration was performed, and the morphological evaluation concluded that it was a lymphoproliferative disease with no specification. Morphologic features of ascitic liquid

collected by paracentesis were: medium-size pleomorphic lymphocytes, with basophilic cytoplasm, regular shape or cleaved nuclei, showing an inconspicuous nucleolus. The immunophenotype showed medium FCS and SSC, expressing CD19+, CD20+, CD23+, BCL-2+(80%), CD25+(15%), CD27+, CD43++, CD45++, CD79b+/+, CD81+, CD200+, SmLambda+, CXCR5+. Negative markers: SmKappa, SmIgM, CD5, CD10, CD11c, CD38, CD49d, CD103, CD305. The final diagnosis was DLBCL. Disease staging was completed and the treatment initiated with CVP. **Conclusion:** Commonly, pleural and abdominal effusions, liquor, bone marrow and peripheral blood can be affected by high grade lymphoproliferative diseases. Compromised fluid analysis by flow cytometry can allow a simple and non-invasive diagnosis, with low risk and easy technique, favoring patients with poor PS.

265. PROGNÓSTICO RESERVADO DO LINFOMA DE CÉLULAS T/NK NASAL: EXPERIÊNCIA DE UM HOSPITAL PÚBLICO COM ESQUEMA GELOX

Seiwald MCN, Marques FM, Kirchmeyer AC, Leonel RB, Brito FDN, Cecyn KZ, Vargas JC, Baiocchi OCCG

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O linfoma de células T/NK nasal é um subtipo de linfoma não Hodgkin raro, agressivo, associado a destruição de cartilagem, osso e tecidos moles. Os sintomas iniciais são inespecíficos, podendo atrasar o diagnóstico. Terapias intensivas são priorizadas devido à sua alta taxa replicativa e prognóstico ruim. **Objetivo:** Descrever a nossa experiência terapêutica com gemcitabina (G), L-asparaginase (L) e oxaliplatina (O) – (GELOX) associado a radioterapia (RT) no linfoma de células T/NK nasal. **Materiais e métodos:** Análise de prontuários de cinco pacientes diagnosticados com linfoma de células T/NK nasal na Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) de maio de 2015 a agosto de 2017, submetidos a tratamento quimioterápico com GELOX (G 1000 mg/m²/dia no D1 e D8, L 6000 UI/m²/dia do D1 ao D7 e O 130 mg/m²/dia no D1) associado a RT. **Resultados:** No período de dois anos, cinco pacientes foram diagnosticados com esse linfoma. Destes, quatro eram do sexo masculino. A média de idade ao diagnóstico foi de 41 anos (28-62 anos). Todos procuraram o pronto socorro com queixas nasofaríngeas, e um deles apresentava também queixa ocular à esquerda, com quadro arrastado, sendo todos tratados com antibióticos acreditando-se tratar de um quadro infeccioso. Nenhum deles tinha sintomas B no diagnóstico. O anatomopatológico mostrou positividade para o vírus Epstein-Barr (EBV) e Ki 67 > 70%. O tempo de início dos sintomas até o diagnóstico foi em média de 148 dias (30-365 dias). Optou-se por realizar tratamento quimioterápico com GELOX associado a RT em todos os casos. Atualmente, um deles está recebendo o primeiro ciclo. Dos restantes, dois realizaram seis ciclos e RT adjuvante com resposta completa (RC), ambos em remissão até o momento, com sobrevida de 689 e 815 dias desde o diagnóstico. O quarto paciente recebeu cinco ciclos associado a RT, porém evoluiu com febre diária e odinofagia e, após nova biópsia e rastreio infeccioso, foi diagnosticada aspergilose, tratada e resolvida. Houve progressão de doença com infiltração renal bilateral confirmada por biópsia, constatando-se refratariedade à terapia. Devido à piora significativa no status performance, optou-se por palição e ele foi a óbito 266 dias após o diagnóstico. A última paciente evoluiu a óbito 25 dias após o primeiro ciclo e 64 dias após o diagnóstico por seps de foco urinário. **Discussão:** O linfoma de células T/NK nasal é uma entidade clínica distinta, às vezes com demora do início dos sintomas até o diagnóstico, como observado em nosso estudo, evidenciando a necessidade do diagnóstico precoce e a educação médica nas áreas assistenciais de saúde primária e secundária. Atualmente, não há uma terapia padrão preconizada. RT isolada pode ser utilizada nos estádios iniciais, porém tem se observado melhores respostas com a combinação de quimioterapia (QT) e RT. QT incluindo L-asparaginase tornou-se a terapia de preferência. Em nosso serviço, optamos por esse tratamento, pois o perfil de toxicidade é aceitável e a resposta tem sido superior a outros esquemas como CHOP e EPOCH. L. Wang et al. 2015 mostraram taxa de resposta de 96,3% com RC de 74,1% e progressão livre de doença em cinco anos de 74%. **Conclusão:** O tratamento com GELOX no linfoma de células T/NK nasal é uma escolha atrativa, porém ainda existe alta taxa de refratariedade e recidiva principalmente em estádios mais avançados.

266. LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B EXTRANODAL EM MUCOSA DE PÁLPEBRA INFERIOR E CANAL LACRIMAL BILATERAL: RELATO DE CASO

Faial LCM^a, Santos DAE^a, Sepulcri RA^a, Morais RA^b, Von-Held AR^a, Silva RMCRA^c, Pereira ER^c, Monteiro LCC^d

^a Hospital São José do Avaí (HSJA), Itaperuna, RJ, Brasil

^b Instituto Federal Fluminense (IFF), Niterói, RJ, Brasil

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

^d Prefeitura Municipal de Bom Jesus do Itabapoana, Bom Jesus do Itabapoana, RJ, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de linfoma não Hodgkin (LNH) difuso de grandes células B em mucosa palpebral inferior e canal lacrimal bilateral.

Material e métodos: Os dados foram extraídos do prontuário do paciente e documentação fotográfica da lesão de interesse. **Resultados:** MFM, 57 anos, masculino, branco, aposentado, procedente de Bom Jesus do Itabapoana (RJ), começou apresentar em setembro de 2016 lesão em topografia de canal lacrimal bilateral, perda ponderal de 8 kg em 4 meses, crescimento progressivo de linfonodomegalia cervical bilateral e submandibular esquerdo, crescimento da lesão com destruição da pálpebra inferior de ambos os globos oculares com dor, congestão nasal e perfuração do palato duro, sendo tratado com antibioticoterapia intermitente. Com a progressão das lesões faciais, foi submetido a biópsia de linfonodo cervical, cujo resultado foi inconclusivo, sendo transferido para o Hospital São José do Avaí em Itaperuna (RJ). Na internação, foi submetido a nova biópsia de linfonodo cervical e de lesão facial, cujo diagnóstico histopatológico e por imuno-histoquímica em ambas as amostras foi de LNH difuso de grandes células B (CD 20 positivo, oncoproteína BCL2 e com alto índice de proliferação celular Ki-67 50-75%), estádio IVBS (presença de infiltração em cavum, canal lacrimal, parênquima pulmonar e esplenomegalia com múltiplos nódulos hipodensos), medula óssea negativa e o IPI ajustado para a idade foi igual a 2 – intermediário-baixo (LDH elevado e estádio IV de Ann Arbor). Foi encaminhado ao serviço de hematologia e recebe tratamento quimioterápico com protocolo R-CHOP e profilaxia do sistema nervoso central com esquema citarabina e dexametasona, com involução das lesões, já no sexto ciclo do tratamento proposto.

Discussão: O LNH difuso de grandes células B é um grupo heterogêneo de neoplasia, com acometimento ganglionar e extraganglionar, este último em até 25%, sendo os órgãos mais frequentes estômago, pele, cavidade oral, intestino delgado e sistema nervoso central. Apesar de agressivo, comumente apresenta boa resposta ao protocolo terapêutico R-CHOP, principalmente com a introdução do anticorpo anti-CD20. Esse tratamento apresenta especificações segundo a estratificação de risco como IPI. Para pacientes jovens com IPI baixo e intermediário-baixo, mas com doença maciça, preconiza-se seis ciclos de R-CHOP a cada 21 dias, como realizado pelo paciente acima relatado. Todavia, para scores mais elevados, segue consolidação com radioterapia da lesão ou mais dois ciclos de R-CHOP. **Conclusão:** Trata-se de LNH difuso de grandes células B com acometimento extranodal com boa evolução ao tratamento quimioterápico proposto. No entanto, devido à topografia de apresentação em linha média e níveis séricos elevados de LDH, deve-se ter em mente o risco de recaída tumoral, principalmente para o sistema nervoso central, salientando a importância das reavaliações periódicas após o término do tratamento.

267. LINFOMA ANAPLÁSICO T DE GRANDES CÉLULAS ALK+ EM UM PACIENTE PEDIÁTRICO: RELATO DE CASO

Sousa I, Franzon CMR, Wagner AOM, Ferreira SIACP

Laboratório Médico Santa Luzia, Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: Linfoma Anaplásico T de Grandes Células (ALCL) ALK+ consiste em um linfoma com células T usualmente grandes e pleomórficas com expressão da proteína ALK e expressão de CD30. Esse tipo de linfoma é frequente em 10-20% dos casos de linfoma infantil, apresenta melhor prognóstico que o ALCL ALK- e tem envolvimento tanto de linfonodos como de locais extranodais, principalmente pele, osso, tecidos moles, pulmão e fígado. O presente estudo tem por objetivo descrever o relato de caso de um linfoma anaplásico T de grandes células ALK+ com diagnóstico primário em linfonodo e metástase em couro cabeludo em um paciente pediátrico. **Relato de caso:** Paciente de 14 anos, sexo masculino, com indicação clínica de linfoma anaplásico T de grandes células T diagnosti-

cado primariamente em linfonodo por imuno-histoquímica. A amostra enviada para análise imunofenotípica foi de biópsia de pele (couro cabeludo). Os protocolos de preparação e marcação da amostra, bem como a compensação do equipamento, foram realizados de acordo com o protocolo Euroflow. Os anticorpos monoclonais utilizados para a marcação de amostras eram da marca BD e Coulter, conforme protocolo Euroflow, e a aquisição da amostra foi realizada em equipamento FACS CANTO II em 8 cores. A análise dos dados foi realizada em software Infinicyt. **Resultados:** O estudo imunofenotípico revelou 97% de linfócitos T patológicos com o seguinte fenótipo: expressão positiva de CD45, CD7, CD26, CD25, HLA-DR, CD45Ro, forte expressão de CD30, expressão aberrante de CD13 e ausência de expressão de CD3. A análise morfológica evidenciou células de grande tamanho de aspecto pleomórfico, citoplasma basofílico e agranular (alguns com projeções), núcleo oval, alguns com cromatina moderadamente condensada, heterogênea e com nucléolos evidentes. Os dados de imuno-histoquímica mostraram positividade para ALK1 e CD30. No laudo de imunofenotipagem, a conclusão foi de linfoma não Hodgkin T com fenótipo frequente em linfoma anaplásico T de grandes células. **Discussão:** O linfoma anaplásico T de grandes células é caracterizado pela forte expressão de CD30 e em sua grande maioria expressa um ou mais antígenos de células T. Gaspar e colaboradores relataram um caso de ALCL ALK+ com fenótipo CD7, CD25 e CD30 positivos no linfonodo e, além desses marcadores, expressão de CD45Ro na medula óssea. Outro estudo feito por Muzzafar e colaboradores com 23 pacientes, dos quais 11 obtiveram diagnóstico de ALCL ALK+, relatou que a frequência dos antígenos de células T CD7, CD25 e CD26 é mais frequente em ALCL ALK+ que em ALK- e de CD3 é mais frequente em ALCL ALK-. Neste estudo, a expressão aberrante do antígeno mieloide CD13 mostrou positividade em dois casos de ALCL ALK+. Ambos os estudos apresentam dados concordantes com o presente relato. **Conclusão:** No presente caso estudado, a análise imunofenotípica foi fundamental para o diagnóstico e classificação da doença, e o antígeno CD30 mostrou ser um marcador efetivo para identificação de ALCL, demonstrando a importância da padronização dos painéis imunofenotípicos no diagnóstico por citometria de fluxo em linfoma não Hodgkin T.

268. ANÁLISE DO PERFIL CLÍNICO E IMUNO-HISTOQUÍMICO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LINFOMA PRIMÁRIO DO TRATO GASTROINTESTINAL NOS ÚLTIMOS 15 ANOS NOS CAMPOS GERAIS

Baller EA, Grando ILL, Carneiro FH, Netto MRM, Lopes L, Lirani W, Mamadi LV

Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

Objetivos: O linfoma primário do trato gastrointestinal (TGI) é definido como sendo o linfoma que envolve predominantemente qualquer seção do TGI, desde a orofaringe até o reto, e a maioria desses linfomas é do tipo não Hodgkin. Atualmente, o Brasil carece de dados regionais sobre a prevalência e perfil de incidência desses linfomas, o que justifica o estudo mais aprofundado desse tema. **Material e métodos:** Foi realizada a seleção dos casos a partir do arquivo de exames da Patologia Médica de Ponta Grossa LTDA. Foram selecionados os exames realizados entre 2002 e 2016 que apresentaram diagnóstico final de linfoma primário do TGI. Após a seleção, foi criado um banco de dados que abrangia identificação do exame, sexo e idade do paciente, sítio anatômico da biópsia/exame, informações clínicas disponíveis nos próprios laudos, diagnóstico anatomopatológico e marcadores imuno-histoquímicos. A partir do banco de dados, foi realizada análise epidemiológica da evolução do número de linfomas primários do TGI na região. **Resultados:** Os linfomas compreenderam 293 laudos, com 25 casos de linfomas primários do TGI (n = 25; 8,53%). O estômago foi o sítio mais acometido (n = 15; 60%). A idade dos pacientes teve média de 52,6 anos. Os homens (n = 14; 56%) foram mais prevalentes que as mulheres (n = 11; 44%). O subtipo Linfoma Difuso de Grandes Células B foi o mais comum (n = 18; 72%), seguido, porém em número bem inferior, do linfoma MALT (n = 2; 8%). Para o diagnóstico final, os marcadores mais utilizados foram o CD20 (92%), CD3 (84%) e o Ki67 (84%). Em todos os laudos em que foi pesquisado (n = 23; 92%), o marcador CD20 foi positivo. **Discussão:** Mediante os resultados obtidos, pode-se observar que tanto a média de idade quanto o subtipo histológico mais comum corroboram a literatura mundial. Não obstante, sabendo-se que a avaliação patológica dos linfomas se baseia nas características histológicas da neoplasia e no imunofenótipo, o estudo dos imunomarcadores foi fundamental para definição de cada subtipo, com informações valiosas para a

classificação. **Conclusão:** O subtipo Linfoma Difuso de Grandes Células B foi o predominante entre os linfomas primários do TGI, e observou-se alta positividade para o CD20, marcador de células B. A frequência dos padrões de linfomas na região foi semelhante à descrita na literatura, e essas informações esclarecem a prevalência de linfomas primários do TGI, de maneira a manejar nossas estratégias de ação e seguimento.

269. MANUTENÇÃO COM RITUXIMABE EM PACIENTE COM LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO: RELATO DE UM CASO

Cliquet GB^a, Cliquet DB^b, Cliquet MG^b

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

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

O linfoma não Hodgkin de células do manto na maioria das vezes é um Linfoma de difícil tratamento, exigindo terapias agressivas com altas doses de citarabina e/ou transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo, inviáveis para indivíduos idosos ou mais debilitados. Mesmo com esses tratamentos, a maioria dos pacientes apresenta recidiva da doença, frequentemente refratária ou com remissões pouco duradouras. Alguns estudos demonstraram resultados promissores realizando manutenção de rituximabe após transplantes autólogos, o mesmo sendo observado em pacientes submetidos apenas a quimioterapia com RCHOP. Relatamos o caso de uma paciente de 66 anos com diagnóstico de linfoma não Hodgkin de células do manto intestinal, estágio IIA, tratada com seis ciclos de RCHOP a cada 21 dias e, em seguida, manutenção com Rituximabe a cada 2 meses. A paciente apresentava escore 2 no MIPI, ou seja, idade entre 60 e 69 anos, DHL < 0,67 do limite superior, ECOG 0 a 1 e Leucócitos < 6700/mm³, conferindo um bom prognóstico (83% vivos em 5 anos). O PET scan inicial mostrou hipermetabolismo na região intestinal com massa de 5 cm de diâmetro e SUV max de 8,7. Após o 6º ciclo, a lesão era de 2 cm e o SUV de 5,2. Iniciada manutenção com Rituximabe 375 mg/m² a cada 2 meses. Após 6 meses (3 ciclos), houve redução da massa e SUV de 3,2 e, após 12 meses da manutenção, houve desaparecimento da lesão e do hipermetabolismo, o que se mantém até o 18º mês, ou seja, nove ciclos de manutenção. Seguimos o demonstrado nas publicações que compararam a manutenção com Rituximabe e Alfa-interferon e metanálise, que mostrou redução da mortalidade com a instituição de manutenção. Pretendemos manter o tratamento com rituximabe em monoterapia indefinidamente ou até a progressão da doença. Para pacientes não elegíveis às terapias mais agressivas como altas doses de citarabina e transplantes, parece ser o tratamento de escolha. Consideramos muito útil a instituição da manutenção, pois permite prolongar a sobrevida livre de progressão e, em nosso caso, conseguiu inclusive aprofundar a resposta, mantendo a paciente em remissão completa 18 meses após a quimioterapia de indução.

270. LINFOMA PRIMÁRIO RENAL: RELATO DE UM CASO

Cliquet GB^a, Cliquet DB^b, Cliquet MC^b

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

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

Introdução: Linfoma primário renal (LPR) é uma patologia rara, com cerca de 70 casos apenas descritos ao ponto de sua existência ter sido questionada, haja vista o fato de não haver tecido linfático no parênquima renal. A apresentação clínica mais comum é de massa na região lombar e insuficiência renal não explicada por outra causa subjacente, sendo de difícil diferenciação do carcinoma renal, de metástases afetando o parênquima renal ou mesmo um abscesso renal. A grande maioria dos pacientes eventualmente desenvolve doença extrarrenal e poucos sobrevivem mais de um ano após o diagnóstico. Tratamento cirúrgico é raramente a primeira opção de tratamento, visto que o tumor comumente engloba importantes vasos e órgãos, necessitando de ressecção ampliada. Em alternativa, é possível tentar quimioterapia neoadjuvante para diminuir o estadiamento. Apresentamos aqui um caso de linfoma não Hodgkin de grandes células B primário renal que foi tratado com RCHOP. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino com 74 anos que, em dezembro de 2016, procurou serviço de urgência por apresentar dor abdominal em flanco esquerdo, além de emagrecimento e febre esporádica. Exames de

imagem mostraram massa de cerca de 15 cm de diâmetro em loja renal à esquerda. O tumor foi ressecado pelo urologista, sendo realizada nefrectomia do rim esquerdo. O anátomo patológico, confirmado por imuno-histoquímica, resultou em linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, com alto índice proliferativo. O estadiamento do paciente não mostrou adenomegalias ao exame clínico ou de imagem. O PET scan mostrou hipercaptação apenas na região que fora ressecada, sendo então considerado um linfoma não Hodgkin primário de rim. O paciente foi tratado com quatro ciclos de RCHOP a cada 21 dias, recebendo suporte com GCSF do D10 ao D15 de cada ciclo. Após o 4º ciclo, o paciente se encontrava sem dor abdominal, sem febre e havia ganhado peso. Novo PET foi realizado e não mostrou áreas de hipermetabolismo. **Discussão:** Em 1994, Malbrain descreveu critérios diagnósticos para LPR: Insuficiência renal não atribuível a outra causa, melhora rápida da função renal após início do tratamento, aumento no tamanho do rim sem obstrução de vias urinárias, ausência de envolvimento nodal ou extranodal à distância no momento do diagnóstico e diagnóstico confirmado histologicamente. Mais recentemente, Stallone (2000), em revisão de 29 casos de LPR, definiu os seguintes critérios a serem cumpridos para diagnóstico: Infiltração linfomatosa do parênquima renal, aumento do tamanho do rim sem obstrução de vias urinárias e ausência de envolvimento nodal ou extranodal à distância no momento do diagnóstico. O rim normal normal não possui tecido linfático. Assim, a hipótese fisiopatológica é de que um estado inflamatório prévio atuaria recrutando células linfóides para o parênquima renal com posterior transformação oncogênica. Ou, ainda, a cápsula renal, rica em tecido linfóide, seria a responsável por gerar o tumor que posteriormente penetra o parênquima renal. **Conclusão:** Apesar de raro, linfoma primário renal deve ser considerado na investigação de massa renal, visto que o tratamento de escolha e o prognóstico é bem diferente dos diagnósticos diferenciais. O presente relato mostra um caso raro de linfoma primário renal com boa resposta ao tratamento.

271. LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B CD5 POSITIVO: RELATO DE CASO

Carvalho CB, Lopes MAVF, Souza NT, Cavalcante JN, Giglio ABD, Sousa VT, Brasil SAB

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar caso clínico de paciente com diagnóstico de Linfoma Difuso de grandes células B (LDGCB) CD5 positivo. Apresentar revisão de literatura sobre LDGCB CD5 positivo. **Materiais e métodos:** Análise retrospectiva de prontuário autorizado pela paciente. **Relato de caso:** GMS, 59 anos, feminina, sem comorbidades prévias, doméstica, admitida no pronto-atendimento da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo dia 8 de junho de 2017, com história de astenia, perda ponderal de 10 kg e febre não aferida há 3 meses. No exame físico, apresentava-se em regular estado geral, ECOG 0, descorada 2+/4+, linfonodomegalia inguinal à esquerda de 2,5 cm e baço palpável à 5 cm do rebordo costal esquerdo. Acrescido ao exame físico, em tomografias de pescoço, tórax e abdome, apenas linfonodo axilar esquerdo de 2 cm, e hepatomegalia. Exames laboratoriais da admissão: Hb 6,9, Leucócitos 3.450 (25% segmentados/60% linfócitos), plaquetas 66 mil, reticulócitos 1,5%, DHL 972. Sorologias para HIV, HTLV, Hepatite B e C não reagentes. Aspirado de medula óssea seco; imunofenotipagem do sangue periférico: CD 5+, CD20+, CD22+, CD23-, CD200+ FRACO, CD79b+, Kappa+, IgM+. Biópsia do linfonodo inguinal esquerdo mostrou proliferação difusa de células grandes com caracteres de centroblastos polimorfos; na imuno-histoquímica: CD5+, CD20+, Ciclina D1-, SOX 11-, BCL2+, Mum 1-. Biópsia de medula óssea evidenciou infiltração difusa por células de grande volume e moderado polimorfismo; com perfil imuno-histoquímico: CD5+, CD20+, CD45+, Ciclina D1-. FISH t(11;14):negativo. Assim, confirmado diagnóstico de LDGCB CD5 positivo, estágio IVB, iniciado quimioterapia com R-CHOP, com proposta inicialmente de seis ciclos e avaliação de resposta após o terceiro ciclo. **Discussão:** O LDGCB é o subtipo de Linfoma não Hodgkin mais frequente. De acordo com a OMS – classificação de 2008 – o LDGCB possui 3 subgrupos imuno-histoquímicos: células do centro germinativo, pós-germinativo e CD5 positivo. LDGCB CD5 positivo é raro, pouco estudado e representa 5-10% dos casos, o que muitas vezes dificulta o diagnóstico. A idade média é de 70 anos, diferente da paciente, cuja idade era 59 anos. A literatura relata predomínio no sexo feminino, o que corrobora este caso. Este linfoma apresenta características clínicas agressivas, níveis altos de DHL e frequentemente acometimento extranodal; os indivíduos geralmente

são diagnosticados em estágios mais avançados, assim como no relato descrito. Na imuno-histoquímica, este linfoma caracteriza-se por CD5+, CD10-, BCL2+, CD23-, predominância de IgM e Kappa, semelhante ao da paciente. Como principais diagnósticos diferenciais, há Leucemia Linfocítica Crônica, que apresenta CD23+ e o Linfoma do Manto, que expressa Ciclina D1 e possui t(11,14), por isso, neste caso foi realizado FISH com pesquisa da t(11,14) e ciclina D1, que se mostraram negativos. O LDGCB CD5 positivo tende a apresentar menor resposta à quimioterapia, no entanto esse dado não foi avaliado até o momento, pois a paciente ainda se encontra em tratamento. **Conclusão:** Os LDGCB CD5+ são uma entidade rara, curso clínico agressivo e estão associados a um prognóstico pior. Comparando com os CD5 negativos, acometem indivíduos mais idosos, performance status maior que 2 e com IPI de alto risco. Neste caso, a paciente iniciou tratamento com ECOG 0, ainda está em tratamento quimioterápico, até o momento com boa resposta, com melhora nos exames e sintomas, porém ainda sem avaliação de resposta.

272. MANEJO CLÍNICO DE PACIENTE DIAGNOSTICADA COM LINFOMA DE BURKITT E HEPATITE B CRÔNICA

Sera GP, Andrade AFD, Makyama MEV, Sampaio AFS, Negrão ACC, Lupion JM, Cliquet MG

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O Linfoma de Burkitt (LB) é caracterizado como Linfoma Não Hodgkin (LNH) de células B indiferenciadas, possui caráter altamente agressivo e acomete principalmente homens com predileção pelos ossos gnáticos. A lâmina do LB exibe caracteristicamente o padrão clássico de “céu estrelado” e imunofenotipagem com expressão de IgM, CD19+, CD20+, CD22+, CD10+ e Bcl-6+. O índice de replicação celular, avaliado pelo antígeno Ki-67, é alto, estando quase 100% das células em replicação. O LB possui alterações genéticas envolvendo o proto-oncogene C-MYC no cromossomo 8. Em 80% dos casos, ocorre a translocação recíproca t(8;14), colocando o gene C-MYC próximo ao gene da IgH, causando sua hiperexpressão e promovendo o crescimento e a divisão celular. O LB apresenta a variante clínica endêmica, a esporádica e a associada a imunodeficiência. Os protocolos quimioterápicos do LB propõem o tratamento conhecido como CODOX-M / IVAC. Os esquemas demonstram bons resultados, com considerável número de remissões completas. O prognóstico é baseado nas regiões acometidas e na precocidade do início do tratamento. Além do risco de hepatotoxicidade do esquema CODOX-M, o tratamento do LB tem como evolução esperada um estado de imunodepressão severa do paciente, situação que pode predispor uma condição favorável para reativação da replicação viral e desenvolvimento de hepatite. **Objetivo:** Descrever a evolução clínica de paciente com LB que apresentou sorologias compatíveis com Hepatite B crônica. **Materiais e métodos:** Análise do prontuário da paciente com pesquisa bibliográfica realizada em plataformas digitais em maio de 2017. **Relato de caso:** Janeiro de 2014, mulher, 39 anos, apresentou-se no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS) com queixas de emagrecimento de 7 kg, presença de massa abdominal, afilamento das fezes com presença de sangue há 6 meses. Negava comorbidades e uso de medicações. No exame físico, apresentava dor à palpação abdominal difusa, RHA-, DB- e presença de massa palpável em FID e flanco direito. Fez-se laparotomia exploradora, sem intercorrências, e encaminhamento da peça cirúrgica para anatomopatologia, que emitiu o diagnóstico, em março de 2014, de neoplasia maligna de pequenas células compatível com linfoma, comprometendo o intestino delgado, cólon, epíplon e peritônio. A imuno-histoquímica revelou CD10+, CD20+, CD23-, Bcl-2- e Bcl-6 inconclusivo, definindo o diagnóstico de LB. Após realizado 1º ciclo de CODOX-M e citarabina (Ara-C), as sorologias colhidas anteriormente revelaram hepatite B crônica. Realizou-se outros dois ciclos de QT, sendo que, logo após o 3º ciclo, a paciente foi internada com suspeita de mucosite e neutropenia febril. Iniciado antibioticoterapia. Apesar da estabilização do quadro, houve aumento significativo das enzimas hepáticas (TGO, TGP) e bilirrubinas, principalmente direta, evidenciada por importante icterícia. Devido à hepatotoxicidade, o tratamento do LB foi suspenso. Atualmente a paciente encontra-se assintomática, em uso diário de entecavir, sem sinais laboratoriais e de imagem relacionados ao LB. Tem, no entanto, HBsAg reagente e PCR-HBV indetectável. **Conclusão:** Além da associação entre o LB e a Hepatite B, mostrou-se a importância da coleta das sorologias antes da QT, que, embora seja de início imediato após o diagnóstico do LB, são essenciais para o manejo do paciente no decorrer da terapêutica.

273. PANCREATITE AGUDA DE ETIOLOGIA TUMORAL: APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B TRANSFORMADO DE LINFOMA FOLICULAR

Twardowsky AO, Marquez GL, Siqueira IA, Lage LAPC, Pereira J

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

Introdução: O linfoma não Hodgkin folicular (LF) é uma neoplasia maligna de pequenas células B do centro germinativo com padrão histológico nodular ou folicular. Em biópsia tecidual, o predomínio de centroblastos associado à ruptura da arquitetura linfonodal usual, com padrão difuso permeando áreas nodulares remanescentes contendo centrócitos, permite efetuar diagnóstico de linfoma difuso de grandes células transformado de LF. A ocorrência de transformação em pâncreas com sinais e sintomas de pancreatite não tem sido descrita. **Relato de caso:** Homem, 56 anos, com diagnóstico prévio de LF grau 3A, estágio IA em maio de 2008. Tratado com exérese cirúrgica do linfonodo sem radioterapia complementar. Em junho de 2010, houve aparecimento de linfonodomegalia axilar esquerda de 2,4 cm com hiperplasia linfóide reacional em anatomo-patológico. Em julho de 2017, apresentou dor epigástrica com irradiação em faixa para o dorso, náuseas e vômitos, sem febre ou icterícia. Exames complementares evidenciaram aumento de amilase, lipase e CA19.9, com hemograma e PCR normais. Tomografia computadorizada revelou aumento das dimensões da cabeça e corpo do pâncreas e densificação da gordura peripancreática. Destacavam-se duas áreas mal delimitadas e hipovascularizadas. Uma das quais, na cabeça pancreática de 3,5 cm, promovendo amputação abrupta do colédoco e do ducto pancreático principal e uma segunda na transição entre o corpo e a cauda do pâncreas, de 3,0 cm. Apresentava linfonodomegalias em hilo hepático e região peripancreáticas de até 1,5 cm. Havia pequena dilatação das vias biliares intra-hepáticas e extra-hepáticas com amputação do colédoco. O Baço apresentava múltiplos nódulos medindo até 1,8 cm, bem como linfonodomegalias inguinais bilaterais. Posteriormente desenvolveu acolia fecal e colúria, elevação de enzimas canaliculares e de bilirrubinas. A biópsia da lesão em cabeça de pâncreas demonstrou pancreatite crônica associada à infiltração tumoral por linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). **Discussão:** Apresentamos um caso de LDGCB transformado de LF após 9 anos do diagnóstico inicial com manifestação de pancreatite aguda associada à massa tumoral em pâncreas. O risco cumulativo de transformação de LF para LDGCB é usualmente de 1% a 2% ao ano. O acometimento neoplásico do pâncreas ocorre em 0,2% a 2% dos linfomas não Hodgkin (LNH), sendo em sua maioria do subtipo LDGCB. A manifestação inicial como pancreatite aguda é descrita apenas em relatos de casos, porém, não há descrição de LDGCB transformado de LF no parênquima pancreático. Estima-se que somente 0,5% das lesões nodulares pancreáticas isoladas resulta no diagnóstico de LNH. Comumente, há elevação de CA19.9, marcador que, usualmente, está associado a adenocarcinoma de pâncreas. Este caso difere do linfoma primário de pâncreas, pois apresentava lesões extrapancreáticas, como esplênica, e linfonodomegalia inguinal. **Conclusão:** O linfoma primário do pâncreas, com ou sem outros sítios envolvidos, raramente apresenta-se como pancreatite aguda. Até o presente momento, este é o primeiro caso relatado na literatura de LDGCB transformado de LF em parênquima pancreático. Embora a inflamação aguda da glândula possa ser resolvida com o tratamento padrão (RCHOP-21 por seis a oito ciclos), a presença de massa pancreática requer diagnóstico histopatológico para distinção entre linfoma e outras causas mais frequentes como adenocarcinoma de pâncreas e pancreatite crônica autoimune.

274. DECREASED OVERALL SURVIVAL TIME IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA ASSOCIATED WITH DEFICIENCY IN PERFORIN EXPRESSION

Souza BMB, Vito FB, Calado ML, Silva MV, Oliveira LR, Rodrigues-Júnior V, Moraes-Souza H

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFMT), Uberaba, MG, Brazil

Introduction: Cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells destroy tumor cells by a major mechanism of action, the exocytosis of cytolytic proteins such as perforin and granzyme B in the immune synapse, triggering apoptosis of the target cell. **Objective:** To correlate the quantification of the perforin gene expression with the overall survival time of patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Materials and**

methods: Twelve patients with NHL treated at the Clinical Hospital of the Federal University of Triângulo Mineiro were evaluated at the time of diagnosis and were followed for at least 28 months to determine the overall survival time. Quantification of gene expression was performed by real-time PCR technique using TaqMan® probes for the gene encoding perforin (Hs00169473_m1) and beta-actin (Hs99999903_m1). The levels of gene expression were calculated using the $\Delta\Delta CT$ method. The comparison between the survival curves of the groups of patients with gene expression above and below the median value was performed using the log-rank test, and the differences were considered statistically significant when $p < 0.05$. **Results:** The group of patients with NHL was composed of seven (58.3%) males and five (41.7%) females, with a mean age of 65 years. When the survival curves were compared in relation to the perforin expression above or below the median, it was observed that patients with perforin gene expression below the median (perforin deficiency) had a shorter overall survival time ($p = 0.0352$). **Discussion:** Studies have shown that perforin expression can be used as an important prognostic biomarker. In cases of advanced staging lung cancer, the greater number of cytotoxic T lymphocytes expressing perforin was positively associated with increased survival of these patients. Decreased immune responsiveness of patients with diffuse large B-cell lymphoma has been correlated with decreased numbers of effector T lymphocytes and worse prognosis. Although the cited studies are related to cellular quantification, our results are in agreement with data reported in the literature, since the shorter survival of patients with perforin expression deficit is clearly related to the lower effectiveness of the immune response, leading to the development of more aggressive forms of the disease and worse prognosis. **Conclusion:** This work demonstrated that the deficiency in the gene expression of perforin is related to the shorter overall survival time in patients with NHL, suggesting that it is an important candidate gene as prognostic biomarker for this hematologic malignancy. **Funding:** FAPEMIG, UFTM, CAPES.

275. LINFOMA B CUTÂNEO CENTROFOLICULAR COM LESÃO UROEPITELIAL: RELATO DE CASO

Arruda MDS^a, Chaer LN^a, Aroucha AQMS^a, Takano D^a, Berenguer BND^a, Real DMC^b, Costa MFH^a

^a Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de linfoma B cutâneo centrofolicular com acometimento posterior do sistema urinário. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente acompanhado no ambulatório, por meio de revisão de prontuário. **Resultados:** D.J.N., sexo masculino, 37 anos, acompanhado em ambulatório da dermatologia por apresentar lesão tumoral em região occipital, exofítica, endurecida, aderida a planos profundos, hipervascularizada, de crescimento progressivo há 4 anos. Inicialmente lesão de pequeno tamanho, papular, com hipótese de foliculite, porém realizada exérese após ausência de resposta ao proposto inicial. A lesão apresentou um rápido crescimento em curto intervalo de tempo, atingindo 8 cm no seu maior diâmetro, sendo então realizada a biópsia. Solicitados exames durante o acompanhamento, que evidenciaram disfunção renal (ClCr 12.2), sem sinais de uremia e diurese preservada. Encaminhado para internamento, foi solicitado ultrassonografia de vias urinárias, com dilatação pielocalicial bilateral. A tomografia evidenciou espessamento do urotélio envolvendo o trigono vesical e porções circunjacentes, sendo realizada biópsia por meio de cistoscopia. Histopatológico da pele, CD20, CD45, CD10, CD79a positivos, CD5 e BCL2 negativo, com hipótese de Linfoma Não Hodgkin B cutâneo centrofolicular; resultado de histopatológico da bexiga possuía mesmo perfil imuno-histoquímico. Diante disso, foi iniciado R-CHOP, com considerável redução da lesão. **Discussão:** Linfomas cutâneos primários são definidos como neoplasias linfocíticas que se apresentam clinicamente na pele e que não possuem doença extracutânea no momento do diagnóstico e até por 6 meses depois; geralmente são mais indolentes e possuem melhor prognóstico. Cerca de 25% dos casos de linfoma não Hodgkin (LNH) serão apresentados em um sítio extranodal sem envolvimento sistêmico – sendo a pele o segundo mais comum. Desse percentual, apenas 20% são representados por subtipo B. Paciente segue o perfil de sexo mais comum (1,5:1) para o aparecimento desse subtipo de linfoma, além da localização – cabeça e pescoço; no entanto foge quanto à idade, visto que é encontrado naqueles com mais de 50 anos. Não há fatores de risco definidos, e, embora alguns relatos mos-

trem relação com infecções virais como HIV e hepatite C, no nosso caso, as sorologias foram negativas. Outra diferença significativa reside no fato de que a maioria dos casos consiste de uma lesão solitária com < 5 cm, pápulas, placas, eritematosa, sem ulcerações. Os locais mais comuns acometidos são cabeça, pescoço e tronco. As lesões têm como característica um crescimento lento, podendo levar vários anos até o diagnóstico. **Conclusão:** A diferenciação principal com linfoma folicular se faz por meio da imuno-histoquímica, onde o BCL2 negativo reforça essa hipótese. Diante desse fato, acredita-se tratar de uma lesão primariamente cutânea com disseminação sistêmica, fato que ocorre em menos de 10% dos casos, com local de disseminação ainda mais raro.

276. LINFOMA T PERIFÉRICO NÃO ESPECÍFICO: VARIANTE LINFOMA DE LENNERT: RELATO DE CASO

Faial LCM^a, Santos TTD^a, Sepulcri RA^a, Von-Held AR^a, Silva RMCRA^b, Pereira ER^b

^a Hospital São José do Avaí (HSJA), Itaperuna, RJ, Brasil

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

Objetivos: Descrever um caso de linfoma T periférico, variante Linfoma de Lennert. **Material e métodos:** Os dados foram coletados do prontuário do paciente. **Resultados:** RCCF, 54 anos, masculino, branco, do campo, procedente de Portela, distrito de Itaocara (RJ), ex-tabagista por 41 anos, ex-etilista, com história pregressa de hipertensão arterial sistêmica e depressão em uso de anlodipino, losartana, metildopa, metoprolol, quetiapina, sertralina e rivotril. Informa rouquidão de evolução há 4 anos e, no último ano, fez uso de antibioticoterapia intermitente para tratamento de amigdalite, porém sem sucesso. Há 4 meses, evoluiu com aumento de linfonodos cervicais, maior a direito, e, sob avaliação otorrinolaringológica, foi observado lesão nas amígdalas palatinas. Submetido a amigdalectomia, cujo diagnóstico histopatológico e a imuno-histoquímica foi de linfoma T periférico, variante Linfoma de Lennert (CD3, CD4 e CD10 positivos, com alto índice de proliferação celular Ki-67 60%), estágio IVA (presença de infiltração em amígdalas palatinas, linfonodos cervicais bilaterais, e múltiplos nódulos hipodensos renais bilaterais), medula óssea negativa e o IPI ajustado para a idade foi igual a 2 – intermediário-baixo (LDH elevado e estágio IV de Ann Arbor). Encaminhado ao serviço de hematologia, onde recebeu tratamento quimioterápico com seis ciclos do protocolo CHOP e profilaxia do sistema nervoso central com protocolo MADIT, com involução clínica das lesões. No momento, em fase de reavaliação de doença. **Discussão:** Os linfomas T periféricos não específicos são raros, correspondendo a 6% dos linfomas não Hodgkin, possuem três variantes histológicas, sendo o linfoma de Lennert a variante linfopitelioide, e são caracterizados por conglomerados de histiócitos e infiltrado inflamatório, ofuscando a infiltração tumoral por pequenos linfócitos. Estes linfomas T não específicos estão muito associados à presença de cariótipos complexos, sendo o linfoma de Lennert associado à trissomia do 3. Os linfomas T periféricos não específicos são agressivos, com pequena resposta ao tratamento, baixa sobrevida global e recaídas frequentes. **Conclusão:** Trata-se de linfoma T periférico, variante linfoma de Lennert com acometimento extranodal e boa evolução clínica inicial ao tratamento quimioterápico proposto. Porém, devido ao característico comportamento agressivo da doença, alto risco de recaída e o acometimento do anel de Waldeyer, chama atenção para o risco de recidiva tumoral, principalmente para o sistema nervoso central.

277. EPIDEMIOLOGIA DE NEOPLASIAS DE CÉLULAS T MADURAS – PREVALÊNCIA SOB O PONTO DE VISTA DA CITOMETRIA DE FLUXO

Takao TT, Maekawa YH, Tamashiro N, Millan NM, Chereghini AT, Silva RG, Daniel DC, Santos JGR, Goncalves MV, Sandes AF

Setor de Citometria de Fluxo, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As neoplasias de células T maduras são doenças relativamente incomuns e correspondem a 10-15% de todos os subtipos de linfoma não Hodgkin (LNH). De acordo com o *International T-cell project*, os subtipos mais comuns de linfomas de células T maduras são: linfomas de células T periférico, não especificado – PTCL-NOS (25,9%), linfoma de células T angioimunoblástico – AITL (18,5%), linfoma de células T/NK (10,4%), linfoma de células T do adulto (ATLL) (9,6%) e linfoma anaplásico de grandes células – ALK+ (6,6%) e ALK- (5,5%). No entanto, como este projeto é baseado na avaliação anatomopatológica e imuno-histoquímica

ca, apresentações leucêmicas da doença são pouco representadas, e neoplasias frequentes como micose fungoide/síndrome de Sézary (MF/SS), leucemia de linfócitos grande granulares (LGL) e leucemia prolinfocítica T (LPT) correspondem a apenas 0,6%, 0,15% e 0,15% dos casos, respectivamente. Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi avaliar a prevalência dos diferentes subtipos de neoplasias de células T maduras diagnosticados por citometria de fluxo multiparamétrica. **Metodologia:** Foram avaliados, retrospectivamente, 171 casos de LNH-T, diagnosticados em nosso laboratório de janeiro de 2010 a maio de 2017. Citometria de Fluxo de oito cores foi realizada em amostras de medula óssea, sangue periférico, linfonodo e liquor, utilizando um amplo painel de anticorpos monoclonais: CD3, CD4, CD8, CD2, CD5, CD7, CD10, TCL-1, CD279, CD25, CD26, TCR alfa-beta, TCR gama-delta, CD16, CD56, CD57, CD19, CD20, CD30, CD33, CD38, perforina, CD45, TdT, CD99, HLA-DR, CD117, imunoglobulina de cadeia leve κ e λ . As amostras foram adquiridas no citômetro de 8 cores FACSCanto-II e analisadas pelo software Infinicyt. O diagnóstico final foi realizado de acordo com os achados clínicos, morfológicos e imunofenotípicos, com realização de clonalidade T em casos selecionados. **Resultados:** A mediana de idade dos pacientes era de 62 anos (25-93), sendo 86 (50,3%) homens e 85 (49,7%) mulheres. A distribuição dos 171 pacientes foi: dos 171 pacientes diagnosticados, 40 (23,4%) foram classificados como ATLL; 39 (22,8%) como LGL; 36 (21,1%) como PTCL-NOS; 20 (11,7%) como MF/SS; 18 (10,5%) como LPT; 7 (4,1%) como AITL; 4 (2,3%) como anaplásico, 2 (1,2%) como LGL gama-delta; 2 (1,2%) como linfoma hepatoesplênico gama-delta; 1 (0,6%) como ATLL anaplásico e 1 (0,6%) como linfoma hepatoesplênico alfa-beta. Quanto ao imunofenótipo observado, 107 (62,6%) casos eram CD4+; 45 (26,3%) CD8+; 11 (6,4%) CD4+/CD8+; e 8 (4,7%) dos casos eram CD4-/CD8-. **Conclusão:** A frequência dos subtipos de neoplasias de células T diagnosticados por citometria de fluxo é completamente diferente à encontrada em estudos epidemiológicos baseados em exames anatomopatológicos, refletindo as diferentes formas de apresentação clínica da doença. Estudos epidemiológicos futuros devem combinar as duas formas de análise para determinar a correta prevalência dos diferentes tipos de neoplasias de células T maduras na população.

278. LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LNHDGCB) PRIMÁRIO DE OVÁRIO: RELATO DE CASO

Bariani EMMB, Bariani LCO, Aguiar MTM, Ramos P, Antunes SM, Rubaie TMFA, Teixeira FS, Arantes AM, Bariani C

Hospital Araújo Jorge (HAJ), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: O acometimento ovariano de forma primária por linfomas é incomum. O linfoma não Hodgkin (LNH) de ovário corresponde a 2% de todas as neoplasias ovarianas e 1% de todos os LNH. Destes, o LNHDGCB, destaca-se como o tipo histológico mais comum de acometimento do trato genital feminino no adulto. A apresentação clínica é variada e se assemelha a outros tumores ginecológicos. **Objetivo:** Apresentação de um caso de LNHDGCB primário de ovário. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente acompanhada pelos autores no ambulatório de Onco-Hematologia do Hospital do Câncer de Goiás. **Resultado:** Mulher, 48 anos, foi encaminhada à unidade de referência para tratamento oncológico devido à tumorção palpável em abdome inferior. A mesma relatou aumento doloroso do volume abdominal e perda de 2 kg com 3 meses de evolução. Realizada tomografia computadorizada (TC) de abdome, que evidenciou lesão expansiva em topografia de ovário esquerdo de 7,5 x 6,5 x 5,5 cm. Foi submetida a laparotomia e ooforectomia para conclusão diagnóstica. A imuno-histoquímica (IHQ) revelou tratar-se de um LNHDGCB. Realizado estadiamento com TC por emissão de pósitrons (PET-CT) e biópsia de medula óssea, que não mostraram alterações. Os exames de sorologia e bioquímica eram normais. O estadiamento Ann Arbor foi IV A (sítio extranodal), sendo, iniciado tratamento quimioterápico de primeira linha com rituximabe, ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e prednisona (R-CHOP), além de aplicações de quimioterapia intratecal para profilaxia de infiltração neoplásica do sistema nervoso central. Após três ciclos de R-CHOP, realizou-se PET-CT para reestadiamento, que não evidenciou lesão hipermetabólica. Após a conclusão do tratamento com seis ciclos de quimioterapia, um novo PET-CT confirmou remissão da doença. No momento, após 8 meses de seguimento, a paciente não apresenta sinais de recidiva. **Discussão:** O linfoma primário de ovário é uma entidade rara, sendo o LNHDGCB o mais prevalente. Em geral, acomete

pacientes na faixa etária de 30 a 45 anos. Predominantemente, cursa com lesão expansiva unilateral, como no caso da paciente, que apresentava comprometimento de ovário esquerdo. Os sintomas mais comuns ao diagnóstico são tumorções palpáveis na região pélvica, com dor e, menos comumente, sudorese noturna, perda de peso e febre (sintomas B). Em nossa casuística, a paciente apresentava massa palpável em abdome inferior e dor, com ausência de sintomas B. O diagnóstico é efetuado por meio da biópsia do tecido e realização de IHQ. Os marcadores encontrados no caso da paciente, pós-ooforectomia, foram CD20 e LCA positivos e CD3, CD10, CD30 e CD5 negativos, inferindo o tipo mais incidente, o difuso de grandes células B. O estadiamento é realizado por meio de exames de imagem, como o PET-CT, biópsia de medula óssea e exames laboratoriais. O tratamento padrão baseia-se no regime quimioterápico R-CHOP, sendo importante ressaltar que, mesmo apresentando lesão localizada, trata-se de uma doença sistêmica e agressiva. **Conclusão:** O LNH primário de ovário é uma neoplasia agressiva cuja apresentação é rara. Sua diferenciação com outros tumores ginecológicos mais prevalentes se dá, na maioria das vezes, apenas por estudo anatomopatológico e IHQ. Apesar de apresentar lesão restrita ao ovário, o tratamento é sistêmico e deve ser estabelecido com rapidez a fim de evitar progressão e óbito.

279. ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES PORTADORES DE LINFOMA DE HODGKIN E LINFOMA NÃO HODGKIN SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (HCPA)

Silva JC, Campos T, Catelli DH, Gomes CF, Carvalho NDT, Torres HFI, Zambonato BP, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Realizar a análise retrospectiva dos pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não Hodgkin (LNH) submetidos ao transplante alogênico de células-tronco hematopoieticas (TCTH), no HCPA, considerando-se variáveis demográficas, tempo de sobrevida e outros aspectos relacionados à terapêutica empregada. **Métodos:** Foram coletados dados de prontuário dos pacientes submetidos ao TCTH alogênico como parte do tratamento para LH e LNH entre os anos de 2004 e 2017 no HCPA. Os dados analisados foram a idade do paciente na data do TCTH, sexo, diagnóstico de LH ou LNH, tipo de condicionamento utilizado, doador aparentado ou não aparentado, fonte da célula-tronco (medula óssea ou sangue periférico), presença ou ausência de doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crônica. **Resultados:** Encontrou-se 32 pacientes submetidos ao TCTH alogênico no período descrito, dentre eles, 15 (46,88%) com LH e 17 (52,12%) com LNH. Com relação ao sexo, 21 (65,62%) eram mulheres e 11 (34,38%) eram homens; a média de idade no momento do transplante foi de 34,5 anos (17-56 anos). Com relação à fonte das células, 10% eram decorrentes de doador não aparentado; 62,5% foram coletadas por meio de aférese e 37,5%, diretamente da medula óssea. Todos os TCTH encontrados nessa população utilizaram o condicionamento de intensidade reduzida, em detrimento do condicionamento mieloablativo. Com relação a DECH, 65,2% dos pacientes apresentaram DECH aguda e também 65,2% DECH crônica. Quanto ao desfecho final, 21 (65,63%) pacientes foram a óbito por causas diretamente relacionadas à doença de base e/ou ao TCTH e 11 (34,37%) permanecem em acompanhamento ambulatorial. A sobrevida média foi de 30,8 meses. **Discussão:** O TCTH alogênico é uma opção terapêutica nos casos de LH e LNH refratários ou recidivados após tratamentos de primeira linha e TCTH autólogo. Na população de pacientes tratados com essa modalidade terapêutica no HCPA, houve um discreto predomínio da realização do procedimento em LNH. A idade e o sexo da população encontrada neste trabalho se assemelha à epidemiologia dos diversos tipos de linfoma. A mortalidade relacionada ao procedimento foi elevada, bem como a prevalência de DECH, congruente com dados da literatura. **Conclusão:** A indicação de TCTH alogênico em LH/LNH recaído ou refratário à terapia quimioterápica convencional/TCTH autólogo deve ser individualizada, uma vez que a morbimortalidade relacionada ao procedimento é elevada. Ainda assim, nesta série de casos, a sua realização conferiu sobrevida a um número significativo de pacientes. Neste trabalho, descrevemos a série de casos realizados no HCPA nos quais encontramos desfechos semelhantes aos da literatura.

280. RITUXIMABE COMO OPÇÃO À ESPLENECTOMIA NO MANEJO DO LINFOMA ESPLÊNICO: RELATO DE CASO

Filho WAF, Oliveira AS, Ventura FAMF, Coutinho PGC, Assis CF, Fernandes AS, Morais MMM, Campos DB, Frana KAN, Botelho LFB
Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: O presente estudo visa relatar e avaliar o uso do rituximabe como alternativa à esplenectomia em um caso de linfoma da zona marginal esplênico (LZME). **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de caso observacional descritivo, baseado na análise de exames laboratoriais e de imagem, mielograma, biópsia de medula óssea (MO) e acompanhamento clínico. **Resultados:** J.P.S., 58 anos, masculino, procurou serviço de saúde com quadro de dor, aumento abdominal progressivo e perda de peso de 2 kg em 4 meses. No exame físico, apresentava bom estado geral, esplenomegalia palpável a 12 cm do rebordo costal esquerdo, sem adenomegalias periféricas palpáveis. Hemograma revelou anemia normocrítica/normocrômica, Hb: 11 g/dL, linfocitose 12.021/mm³ e plaquetopenia 79.000/mm³; sorologia para hepatite C negativa; USG de abdome total com esplenomegalia; hematoscopia de sangue periférico com linfócitos vilosos; eletroforese de proteínas séricas normal; mielograma com uma MO com 59% de linfócitos maduros/intermediários e vilosidade polar; biópsia de MO com diagnóstico de linfoma não Hodgkin (LNH) de pequenas células B; imuno-histoquímica com CD3/CD5/CD15/CD30/Ciclina D1 negativos e CD20 positivo. O cariótipo não foi realizado devido à indisponibilidade no serviço. Realizou-se tomografia emissora de pósitrons (PET-CT), demonstrando linfonodomegalia com hipermetabolismo glicolítico acentuado do anel de Waldeyer à direita e de cadeias cervicais/axilar/ilíaca interna esquerda e esplenomegalia com hipermetabolismo glicolítico difuso. Baseado nesses achados, foi dado o diagnóstico de LZME com linfócitos vilosos. Indicada esplenectomia, a qual foi recusada pelo paciente. Como opção, realizou-se o tratamento com o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe) 375 mg/m²/semana por 6 semanas, obtendo regressão da doença, com melhora total das queixas do paciente e dos achados do exame físico, permanecendo apenas uma esplenomegalia a 2 cm do rebordo costal esquerdo e retorno dos parâmetros laboratoriais à faixa de normalidade. Realizou-se nova PET-CT e biópsia de medula óssea após término do Rituximabe, que demonstraram resposta terapêutica completa. **Discussão:** O LZME é um LNH de células B de baixo grau, caracterizado por esplenomegalia, linfocitose, raro envolvimento de linfonodos periféricos, pancitopenia, com ou sem linfócitos vilosos em sangue periférico (achado característico da condição). Compreende cerca de 0,9-1% de todos os LNH. A idade média de diagnóstico é de 69 anos, com risco aumentado nos pacientes brancos, homens e maiores de 70 anos. Como é uma doença rara, sem ensaios prospectivos randomizados, não há tratamento padronizado para o LZME. A esplenectomia pode ser realizada quando há indicação, mas vem sendo desencorajada pelo avanço da terapia com rituximabe, com eficácia semelhante e baixa toxicidade. O uso da PET-TC é opcional, podendo ser útil na avaliação da evolução da doença. **Conclusão:** O LZME compreende cerca de 1% dos linfomas, assim, grandes ensaios randomizados são improváveis, o que torna cada relato clínico valioso. Apesar de não existir terapêutica universalmente aceita para o LZME, a terapia com Rituximabe apresenta-se como boa alternativa, podendo ser utilizada com segurança, principalmente em pacientes sem sinais de alarme ou com recusa a esplenectomia. Apesar de ter sido útil nessa avaliação, não existe recomendação rotineira para uso do PET-CT no LZME.

281. MICOSE FUNGOIDE: RELATO DE UM CASO DE DIFÍCIL MANEJO

Silva MSE^a, Santiago IMM^a, Paiva ALC^b, Pimenta FCF^c, Cruz LD^c

^a Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Medicina de Olinda (FMO), Olinda, PE, Brasil

^c Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Relatar caso de paciente portador de MICOSE FUNGOIDE (MF) em acompanhamento no sistema único de saúde, discutir aspectos relacionados ao quadro clínico e diagnóstico dessa enfermidade, com ênfase nos recursos terapêuticos utilizados. **Material e métodos:** As informações foram obtidas por prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico e revisão da literatura, após autorização documentada. **Resultados:** Paciente masculino, 73 anos, branco, com diagnóstico de linfoma de células T cutâneo/micose fungoide há 1 ano. Deu entrada no

Hospital Napoleão Laureano com quadro de múltiplas lesões tumorais em couro cabeludo, região pré-esternal, axilar direita e fronte. Trazia resultado anatomoopatológico de lesão cutânea de região frontal com proliferação linfóide atípica, perianexial, envolvendo derme superficial e profunda; estudo imuno-histoquímico revelava positividade para CD4, CD3 e CD8, com epidermotropismo consistente com Micose Fungoide. Exame físico sem linfonodomegalias periféricas palpáveis; estadiamento IIb (T3N0M0). Antecedente de tratamento com PUVA, com progressão da doença. Naquela ocasião, indicado radioterapia com feixe de elétrons direcionados, sem sucesso. Iniciado protocolo CHOEP 21 x 6 ciclos com remissão temporária das lesões. Em curto período de tempo após o término da quimioterapia, apareceram novas lesões em mãos e antebraços, além de recidiva da lesão na face. Indicado Interferon α -2b Humano Recombinante, sem resposta. No momento, em tratamento com metotrexate semanal. **Discussão:** A MF é caracterizada pela ocorrência de uma população monoclonal de linfócitos de células T. Clinicamente, se apresenta como placas eritematosas que evoluem para lesões ulceradas, tumores em toda a pele ou ainda infiltração da medula óssea em estágios avançados. O sucesso do tratamento depende diretamente da fase evolutiva em que se encontra a doença, bem como da resposta individual de cada paciente. Entre os métodos mais consagrados, citam-se a quimioterapia tóxica, quimioterapia sistêmica, corticoterapia tóxica, radioterapia, fototerapia com PUVA, imunomoduladores biológicos. Esquemas de poliquimioterapia semelhantes ao utilizado para linfoma não Hodgkin nodais, como protocolo CHOEP, a exemplo do caso em questão, estão indicados na doença avançada refratária ou nos casos de comprometimento linfonodal ou visceral

282. EXPRESSÃO GÊNICA DE NOTCH1 E NOTCH3 EM PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN

Vito FB, Souza BMB, Souza BT, Silveira LS, Calado ML, Silva MV, Oliveira LR, Rodrigues-Júnior V, Moraes-Souza H

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

Introdução: A via de sinalização Notch possui múltiplas funções durante o desenvolvimento hematolinfóide normal, como a regulação do comprometimento das células T a partir de um precursor multipotente, a escolha da linhagem CD4/CD8, a diferenciação de células T $\gamma\delta$ versus $\alpha\beta$ e o desenvolvimento de células B da zona marginal. A sinalização dessa via é fortemente controlada e a falta de manutenção dessa regulação pode levar a transformações neoplásicas. **Objetivo:** Comparar a expressão gênica de NOTCH1 e NOTCH3 de pacientes diagnosticados com linfoma não Hodgkin (LNH) e de indivíduos saudáveis. **Materiais e métodos:** Foram avaliados 17 pacientes com LNH, atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, no momento do diagnóstico e 26 indivíduos saudáveis. A quantificação da expressão foi realizada por PCR em tempo real utilizando-se sondas TaqMan[®] para os genes que codificam NOTCH1, NOTCH3 e beta-actina, utilizando-se o método $\Delta\Delta CT$. **Resultados:** Pacientes com LNH mostraram níveis significativamente maiores na expressão de NOTCH3 em relação aos indivíduos saudáveis (RQ = 5,8 p = 0,0202), ao passo que a expressão de NOTCH1 foi semelhante (RQ = 1,2 p = 0,9110). **Discussão:** A via Notch tem sido relacionada a uma variedade de cânceres humanos associados com alterações genéticas e eventos epigenéticos, que levam à ativação constitutiva de NOTCH ou a uma resposta sensibilizada à ativação induzida pelos seus ligantes. De fato, relatos na literatura mostram que mutações ativadoras em NOTCH1 foram encontradas em > 50% dos casos de leucemia linfóide aguda (LLA) de células T em humanos e a superexpressão da proteína NOTCH3 foi relatada em praticamente todos os casos dessa doença, independentemente de qualquer anormalidade genética. Em nosso trabalho, não encontramos diferenças na expressão de NOTCH1 entre pacientes e controles. Entretanto, essa ligação não pode ser descartada ainda devido ao número limitado de indivíduos analisados nessa primeira etapa. Outro fator a ser considerado seria o de que talvez essa via de sinalização não esteja realmente envolvida na gênese ou na progressão do LNH. Apesar da pequena amostragem avaliada, encontramos expressão de NOTCH3 significativamente maior nos pacientes com LNH, de forma semelhante ao descrito para LLA e diversos tipos de tumores sólidos, como carcinoma urotelial, câncer de próstata, carcinoma seroso de ovário, câncer de mama e câncer de pulmão de células não pequenas. Além disso, camundongos transgênicos que expressam constitutivamente Notch3 desenvolveram linfoma de células T multicêntrico altamente agressivo. Assim, acreditamos que a maior expressão de NOTCH3 possa

estar relacionada à progressão da doença e estudos futuros permitirão avaliar a influência dessa via no prognóstico e sobrevida dos pacientes com LNH. **Conclusão:** Pacientes com LNH apresentaram maior expressão de NOTCH3 que indivíduos saudáveis e expressão semelhante de NOTCH1. **Financiamento:** UFTM, CAPES, FAPEMIG.

283. AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DE FOXP3 E RORYT EM PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN

Souza BMB, Souza BT, Silveira LS, Vito FB, Calado ML, Silva MV, Oliveira LR, Rodrigues-Júnior V, Moraes-Souza H

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

Introdução: Evidências recentes sugerem que a composição celular do microambiente tumoral, particularmente a quantidade de células T regulatórias (Treg) que infiltram o tumor, pode modificar significativamente o desfecho clínico em neoplasias hematológicas, particularmente em linfomas foliculares. **Objetivo:** Comparar a expressão gênica de FOXP3 e RORYt de pacientes diagnosticados com linfoma não Hodgkin (LNH) e de indivíduos saudáveis. **Materiais e métodos:** Foram avaliados 17 pacientes com LNH, atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, no momento do diagnóstico e 26 indivíduos saudáveis. A quantificação da expressão foi realizada por PCR em tempo real utilizando-se sondas TaqMan® para os genes que codificam FOXP3, RORYt e beta-actina, a partir do cálculo de $\Delta\Delta CT$. **Resultados:** Pacientes com LNH apresentaram níveis semelhantes na expressão de RORYt em relação aos indivíduos saudáveis ($p = 0,9110$) e ligeiramente aumentados de FOXP3, porém sem relevância estatística ($p = 0,1605$). Observamos uma correlação negativa entre a expressão gênica de FOXP3 e RORYt nos pacientes com LNH ($r = -0,661$, $p = 0,044$), o que não foi observado nos indivíduos saudáveis ($r = -0,015$, $p = 0,958$). **Discussão:** O fator de transcrição FOXP3 induz as células T periféricas naives a tornarem-se células Treg. Por sua vez, RORYt é o principal fator de transcrição que atua na diferenciação das células helper (CD4+) para o padrão Th17. Em nosso estudo, não encontramos diferenças significativas na expressão de FOXP3 e RORYt entre pacientes e controles. Estudos anteriores mostram que elevados níveis de células Treg no sangue periférico têm sido associados à diminuição da sobrevida livre de progressão em pacientes com linfoma folicular. Acreditamos que essa diferença entre os resultados encontrados se deva ao pequeno número de pacientes avaliados ou aos diversos tipos de LNH que foram analisados em nossa amostragem. O equilíbrio na relação entre a resposta imune Th17/Treg é muito importante para a homeostase das funções imunológicas, sendo que seu desequilíbrio pode levar à manifestação de doenças auto-imunes, alérgicas, endócrinas, à susceptibilidade a doenças infecciosas e ao desenvolvimento de neoplasias. Estudo prévio com um grupo de pacientes com LNH de células B mostrou que as células Treg presentes no microambiente tumoral podem levar à inibição da diferenciação de células Th17. Esta seria uma possível causa para o desequilíbrio entre a expressão desses dois genes encontrados em nosso estudo. **Conclusão:** Pacientes com LNH apresentaram níveis de expressão de RORYt normais e níveis ligeiramente aumentados na expressão de FOXP3, porém sem significância estatística. Além disso, foi observada uma correlação negativa entre os fatores de Treg/Th17. **Financiamento:** UFTM, CAPES, FAPEMIG.

284. LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS NA PERNA COM BOA RESPOSTA AO TRATAMENTO: RELATO DE UM CASO

Makyama MEV, Campos FM, Vigorito MT, Cliquet MG, Bismara AGP, Sera GP, Lupion JM, Sampaio AFS, Barros ACCNA, Pertinhez IS

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Os Linfomas periféricos de células T constituem menos de 15% dos linfomas não Hodgkin (LNH) e, nesse grupo, está incluso o linfoma anaplásico de grandes células (LAGC), que corresponde a menos de 2% de todos os casos de LNH. O LAGC pode ser ALK positivo, mais comum em crianças e jovens e geralmente associado à boa resposta à quimioterapia (QT), ou ALK negativo, que é mais comum em adultos de 40 à 60 anos e está associado a um prognóstico pior. Os achados do LAGC são linfonodomegalias e, posteriormente, lesões cutâneas. A confirmação diagnóstica tem a histopatologia e a imuno-histoquímica como exames padrão ouro. As principais terapias utilizadas são QT com ciclofosfamida,

doxorubicina, vincristina, etoposida e prednisona (CHOEP) e radioterapia, sendo que o prognóstico está associado à expressão ou não da proteína ALK e à idade do paciente. **Objetivo:** Relatar o caso de um linfoma anaplásico de grandes células na perna com boa resposta ao tratamento. **Metodologia:** Dados obtidos pela análise do prontuário da paciente. **Relato de caso:** Em abril de 2016, paciente de 54 anos, sexo feminino, foi encaminhada ao Ambulatório de Hematologia com queixa de linfonodomegalia em região cervical, supraclavicular, axilar e inguinal bilateralmente há 5 meses. No exame físico, observou-se linfonodomegalias difusas e indolores em cadeias cervicais anteriores e posteriores, supraclaviculares, axilares e inguinais, além de tumorações endurecidas, conglomeradas, eritematosas e descamativas no membro inferior direito, lesões acastanhadas em membro inferior esquerdo e flebite no punho direito. A paciente já havia realizado hemograma, DHL, testes sorológicos, ultrassonografia abdominal e inguinal, estudo imuno-histoquímico e tomografia por PET, que levaram ao diagnóstico de Linfoma não Hodgkin anaplásico de grandes células T, com expressão difusa de CD30+ e sem coexpressão da proteína ALK. Foi prescrita quimioterapia com ciclos de CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etoposida e prednisona) com início do primeiro ciclo em maio de 2016. Após o 7º ciclo de CHOEP com término em outubro/2016, a paciente foi encaminhada para o serviço de radioterapia, onde realizou 20 sessões entre dezembro de 2016 e janeiro de 2017, em região inguinal direita. Em fevereiro de 2017, a paciente retornou ao ambulatório sem queixas e com exames sem alterações, e o exame físico evidenciava apenas lesões cicatriciais na perna direita; nesse dia, foi solicitada PET-CT. Como a paciente apresentou resposta completa ao tratamento, foi encaminhada ao transplante de medula óssea, porém, a avaliação foi realizada com a tomografia computadorizada, já que, ao realizar a tomografia por PET, a paciente evoluiu com edema agudo de pulmão com necessidade de intubação orotraqueal. **Discussão:** Embora a ausência de expressão da proteína ALK indique mau prognóstico, a paciente obteve sucesso no tratamento com sete ciclos de CHOEP e radioterapia, com regressão da lesão cutânea na perna. **Conclusão:** É importante considerar a LAGC para o diagnóstico diferencial de outras doenças linfoproliferativas, mesmo essa sendo incomum.

285. ANÁLISE DA MORTALIDADE POR LINFOMA NÃO HODGKIN NA REGIÃO SUL DO PAÍS EM COMPARAÇÃO COM O RESTANTE DO BRASIL

Souza CS^a, Gomes VMS^b, Cagliari CS^c, Sousa F^d, Ribeiro JM^e, Paiva PF^f, Fernandez MG^g, Postingher GP^h, Aguiar MCⁱ, Neto JDS^j

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^c Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^d Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

^e Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil

^f Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil

^g Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^h Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS, Brasil

ⁱ Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

^j Hospital de Messejana, Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: O linfoma não Hodgkin (LNH) é uma neoplasia maligna originada dos linfócitos que apresenta 10 mil novos casos por ano apenas no Brasil, com proporção um pouco mais elevada no sexo masculino. Assim, o objetivo desse trabalho é analisar as taxas de mortalidade por linfoma não Hodgkin na região sul do país e compará-las com o restante do Brasil. **Métodos:** Estudo descritivo, utilizando Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) no DATASUS como base de dados. Internação, faixa etária, cor/raça, sexo, região, unidade da federação, óbitos e taxa de mortalidade em pacientes internados por Linfoma não Hodgkin foram as variáveis contempladas, no período de 2012 a 2016. **Resultados:** A região Sul do Brasil se configura como uma das regiões com crescimento anual de taxa de mortalidade por linfoma não Hodgkin, no entanto, a Norte apresenta os números mais expressivos. A faixa etária de 80 anos respondeu pelo maior número de mortes registradas em todas as regiões do país. Com relação ao Sul, o ano em que os números se apresentaram com maiores taxas de mortalidade foi 2016, com média de 10,32 pessoas por faixa etária, sendo registradas 28,13 mortes de pacientes com idade de 80 ou mais. No tocante ao sexo, na maioria dos anos, a região Sul apresentou uma taxa maior de indivíduos femininos em relação a masculinos. Todavia, no Norte, onde há uma taxa maior de mortali-

dade, a população masculina é mais expressiva. Ademais, com relação a cor/raça, o Sul possui uma das menores médias de taxa de mortalidade, chegando a 8,27, diferentemente do Norte e Nordeste, por exemplo, com 10,60 e 14,54 por sexo, respectivamente, no ano de 2015. Nessa região, em parte dos anos, os números foram muito parecidos entre as raças, entretanto, em alguns anos, como em 2016, a raça amarela apresentou números elevados (12,00). Além disso, pacientes indígenas exibiram números relevantes tanto no Sul quanto no Norte. A região com maior taxa de internações é a Sudeste. **Discussão:** A região Sul possui taxa de mortalidade menor que as regiões Norte e Nordeste. Ademais, ressalta-se que a Sudeste, apesar de alto número de internações, apresenta taxa de mortalidade baixa em relação ao Sul. Além disso, apesar do número de internações maior na faixa etária de 50 a 59 anos, a mortalidade em maiores de 80 anos, atestando maior fragilidade biológica dos mesmos, demandando maior investimento de recursos nessa população. No Sul, os dados epidemiológicos foram similares entre as raças, exceto em 2016. O aumento na taxa de mortalidade em todas as regiões, de 2013 a 2016, reforça a necessidade de adequação das políticas públicas de saúde referentes ao tema. **Conclusão:** A proposta traçou importante perfil epidemiológico regional para os óbitos em decorrência da neoplasia, destacando o aumento maior da taxa de mortalidade por LNH em maiores de 80 anos nas regiões do país e um crescimento equilibrado para as demais faixas etárias nos últimos 4 anos. Entretanto, a região Sul não configura as maiores taxas de mortalidade; Norte e Nordeste lideram esses índices.

LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA E OUTRAS DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

286. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DESAFIOS DIAGNÓSTICOS NA DOENÇA DE CASTLEMAN EM PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA – HIV/SIDA

Junior VRS^{a,b,c}, Fontes LBC^a, Araújo PSR^a, Sales ACR^a, Oliveira MI^a, Correia CWB^a, Souto FR^d, Gomes MCMF^{a,b}, Correia MCB^{a,b,d}, Costa MFH^{a,b,d,e}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Sociedade de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: A doença de Castleman (DC) é uma doença linfoproliferativa rara de células B. Apresenta, na maioria das vezes, caráter benigno e caracteriza-se pela hipertrofia não neoplásica de linfonodos, estando associada à infecção pelo herpesvirus-8 (HHV-8) em pessoas infectadas pelo HIV. Embora a forma unicêntrica ou localizada apresente caráter benigno, outra forma multifocal pode se manifestar de forma sistêmica. **Objetivo:** Relatar caso raro de DC em paciente com HIV. **Material e métodos:** revisão de registros médicos e literatura. **Descrição do caso:** Homem, 35 anos, em uso de terapia antirretroviral (TARV) com linfodomegalia em região cervical com histopatológico evidenciando DC associada a HHV-8. Tratado com quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) com doença em remissão posterior. Antes do diagnóstico de DC, recebeu tratamento empírico de tuberculose ganglionar e, ao final de 2 meses, não houve melhora clínica, com persistência da febre. **Discussão:** A etiopatogenia da DC é pouco conhecida, embora seja associada à infecção pelo HHV-8 e pelo HIV. Trata-se de uma hiperplasia linfóide reativa iniciada por estimulação crônica antigênica por uma infecção viral principalmente do trato respiratório e gastrointestinal, pode haver uma falha na regulação imunológica com o aumento da expressão do gene da IL-6, uma citocina com efeitos pleiotrópicos sobre o sistema imune e hematopoiese e está relacionada à etiologia de outras neoplasias. Do ponto de vista clínico e dos exames de imagem, DC é indistinguível de outras doenças linfoproliferativas. Apresenta ainda aspecto radiológico e cirúrgico semelhante a outras doenças, incluindo doença de Hodgkin, não Hodgkins e tubercu-

lose. Diagnósticos sintomáticos equivocados com tuberculose, da qual DC é um importante diagnóstico diferencial, são frequentemente descritos na literatura. **Conclusão:** Este estudo apresenta um caso de DC em portador de HIV/SIDA e traz a importância de abordagem diagnóstica acurada quando do encontro de desordens linfóides nessa população de pacientes.

287. IBRUTINIB IN UNTREATED PATIENTS 65 WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: UPDATED DATA

Burger J^a, Barr P^b, Robak T^c, Owen C^d, Tedeschi A^e, Zhou C^f, Styles L^f, James D^g, Kipps TJ^h, Ghia P^h

^a University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, United States

^b Wilmet Cancer Institute, University of Rochester Cancer Center, Rochester, United States

^c Medical University of Lodz, Lodz, Poland

^d Tom Baker Cancer Centre, University of Calgary, Calgary, Canada

^e ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy

^f Pharmacyclics LLC, an AbbVie Company, Sunnyvale, United States

^g University of California, San Diego, Moores Cancer Center, La Jolla, United States

^h Università Vita-Salute San Raffaele and IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milan, Italy

Background: Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia (CLL/SLL) occurs primarily in older patients who often have comorbidities and cannot tolerate aggressive treatments, leading to poorer outcomes. Alkylating agents such as chlorambucil have been used to treat these patients. Ibrutinib, a first-in-class, once-daily, inhibitor of Bruton's tyrosine kinase is indicated in various countries for the treatment of patients with CLL/SLL and allows for treatment without chemotherapy. RESONATE-2 (PCYC-1115) is a phase 3 trial of ibrutinib vs. chlorambucil in patients with treatment-naïve (TN) CLL/SLL. Primary results (median follow-up 18.4 months), as assessed by an independent review committee, demonstrated that ibrutinib significantly reduced the risk of progression or death by 84% ($p < 0.001$; Burger NEJM 2015). This extension study provides updated results. **Methods:** Eligible patients with TN CLL/SLL aged ≥ 65 years (del17p excluded) were randomized 1:1 to receive 420 mg of ibrutinib daily until progressive disease (PD) or 0.5 mg/kg chlorambucil (max 0.8 mg/kg) on day 1 and 15 of a 28-day cycle for up to 12 cycles. The primary endpoint was PFS per iwCLL 2008 criteria, with 2012 clarification for treatment related lymphocytosis. Secondary endpoints included OS, ORR, rate of hematologic improvement, and safety; longer term safety data focused on ibrutinib. Patients with PD, or at study closure, were enrolled in the PCYC-1116 extension study. Patients on the chlorambucil arm with PD could cross-over to ibrutinib or investigator's choice. **Results:** Median age of the 269 patients was 73 years (70% ≥ 70 years). Baseline characteristics were balanced between arms; 45% had advanced Rai stage, 20% had del11q, and 69% had comorbidities, including CIRS score > 6 , reduced creatinine clearance, or ECOG performance status of 2. With a median follow-up of 28.6 months, prolongation of PFS for ibrutinib vs. chlorambucil was sustained (89% vs. 34% at 24 months; HR, 0.121; 95% CI 0.074-0.198; $p < 0.0001$). Overall, four of 135 patients discontinued ibrutinib due to PD. One case of Richter's transformation was observed in each arm. With 41% of patients switching from chlorambucil to ibrutinib, the OS analysis in the ITT population resulted in 2-year survival rate estimates of 95% and 84% in the ibrutinib and chlorambucil arms, respectively. Investigator-assessed ORR was 92% with ibrutinib vs. 36% with chlorambucil ($p < 0.0001$). CR/CRi within the ibrutinib arm improved to 18% from 11% at the primary analysis. Sustained hematological improvements were higher for ibrutinib vs. chlorambucil for those with anemia (90% vs. 45%; $p < 0.0001$) or thrombocytopenia (80% vs. 46%; $p = 0.0055$) at baseline. Grade [Gr] ≥ 3 AEs in $\geq 5\%$ of patients were neutropenia (12%), pneumonia (7%), anemia (7%), and hypertension (5%); AEs (any Gr) leading to dose reductions occurred in 13%. The most common reason for discontinuation was AEs (12%), with most occurring during the first year of ibrutinib therapy. The incidence of common Gr ≥ 3 AEs in ibrutinib-treated patients typically decreased over time. Major hemorrhage occurred in 7% (1 Gr 2, 7 Gr 3, 1 Gr 4), and atrial fibrillation occurred in 10% (1 Gr 1, 7 Gr 2, 6 Gr 3) of ibrutinib-treated patients. With a median treatment duration of 28.5 months (range: 1-36), 79% of patients remain on first-line ibrutinib. **Conclusions:** With median time on study of 28.6 months, ibrutinib continued to have substantial efficacy, with 88%

reduction in risk of progression or death. The quality of responses has improved over time, with 18% of CLL/SLL patients achieving a CR/CRi with ibrutinib. Rates of treatment-limiting AEs decreased over time, with 79% of this elderly patient population continuing ibrutinib.

288. AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DA PROTEÍNA CINASE AKT EM MULHERES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Gomes LC, Carvalho MDG, Evangelista FCG, Duarte RCF, Ferreira MCE, Almeida TD, Favretto F, Martins GL, Sabino AP

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

O presente estudo teve como objetivo avaliar a expressão gênica da proteína cinase AKT como potencial marcador para diagnóstico e prognóstico com foco no mecanismo de sinalização celular em mulheres com leucemia linfocítica crônica (LLC) comparadas a mulheres saudáveis. Para investigar a expressão gênica da AKT na LLC, foram avaliadas 25 mulheres diagnosticadas com LLC no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. As mesmas análises foram realizadas em 25 mulheres, aparentemente hígidas e sem história pregressa de leucemia (grupo controle). A expressão gênica da proteína AKT foi avaliada por qPCR. Houve diferença significativa entre as pacientes com LLC (mediana: 0,540; intervalo interquartil: 0,180-7,810) e controles (mediana: 0,200; intervalo interquartil: 0,0800-0,875), mostrando um discreto aumento ($p = 0,046$) da AKT nas pacientes. Diferenças significativas foram observadas, conforme esperado, para a global de leucócitos (medianas: 17,9 e 5,60; $p < 0,01$) e número de linfócitos absolutos (medianas: 9000 e 2896; $p < 0,01$), quando comparadas pacientes e controles, respectivamente. Houve redução significativa no valor da hemoglobina e no número de plaquetas nas pacientes com LLC ($p < 0,001$) quando comparadas ao grupo controle, caracterizando anemia e trombocitopenia. A proteína cinase AKT está envolvida na cascata de sinalização que ocorre com a ativação do receptor BCR, promovendo uma união entre essa proteína e a enzima fosfatidilinositol 3 cinase (PI3K). Essa união leva à formação de um complexo importante para a sobrevivência dos linfócitos na LLC e proteção contra o processo de indução da morte celular por ativar proteínas antiapoptóticas e inativar proteínas próapoptóticas e a caspase 9 (iniciadora da ativação das caspases causadoras da apoptose). Um aumento da proteína cinase AKT, envolvida nas vias de sobrevivência celular, nas pacientes com LLC foi observado no presente estudo, o que corrobora, pelo menos em parte, o aumento da sobrevida dos linfócitos em pacientes com LLC. **Suporte:** CNPq, FAPEMIG, PRPq-UFMG.

289. CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: IS THERE A ROLE FOR CIRCULATING MICROPARTICLES OR THROMBIN GENERATION IN CLINICAL HETEROGENEITY?

Ferrão ALM, Evangelista FCG, Duarte RCF, Nunes FFC, Braga TV, Gomes LC, Santiago MG, Araujo SSS, Carvalho MDG, Sabino AP

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a heterogeneous disease characterized by lymphocytes accumulation in the body. CLL prognosis is variable and some patients progress with short survival. Studies focusing on the role of microparticles (MPs) of different origins in the pathogenesis of many diseases have been performed. These MPs consist of cell membrane fragments or cytoplasm from their source cells. It is known that the number of MPs derived mainly from platelets is high in thromboembolic disorders and it is known that there is a clear association between cancer and coagulation. It is unclear whether hemostatic changes, variable by tumor type, play a role in clinical heterogeneity in patients with CLL. The aim of this study was to evaluate parameters of the hemostatic profile in patients with CLL, compared to controls and their correlation with the progression of the disease. Thirty-five CLL patients classified according to the BINET criteria from the Hospital das Clínicas-UFMG-Brazil and 35 apparently healthy individuals (controls) were evaluated, from whom informed consent was obtained. Hemostatic profile was evaluated by quantification of MPs derived from endothelial cells (EMP), B lymphocytes (LMP) and platelets (PMP) using flow cytometry and by thrombin generation test using the CAT® method. Significantly increased levels (μL) of EMPs were observed in patients with CLL [132.1 (78.6 to 199.1)] compared to the control group [81.6 (53.1 to 121.0), $p = 0.002$]. The same was observed for LMP [142.1 (93.7 to 203.1)] compared to

controls [85.2 (63.4 to 115.9), $p < 0.001$] and PMPs [134.8 (85.7 to 183.1)] and control group [81.2 (52.8 to 118.9), $p = 0.003$]. When patients were stratified according to Binet staging, significant differences were observed ($p < 0.05$) between groups Binet A versus controls for EMPs [149.8 (75.3 to 212.5)], LMP [145.2 (91.9 to 235.6)] and PMPs [148.1 (82.2 to 202.1)]. No significant difference was observed between Binet A and Binet B + C. On the other hand, endogen thrombin potential (ETP) was lower in CLL patients [1,453.00 (1,176.33 to 1,602.57)] compared to the control group [1,577.38 (1,326.20 to 1,816.95), $p = 0.031$], especially in severe cases classified as Binet B + C [1,216.54 (1,130.47 to 1,540.15), $p = 0.009$]. Increased number of MPs in CLL and decreased thrombin generation are not necessarily related to disease progression. So, it seems that such variables do not play a role in clinical heterogeneity in patients with CLL. **Supported by:** Brazilian agencies CAPES, CNPq and FAPEMIG.

290. PERFIL HEMATOLÓGICO DO PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM UM HEMOCENTRO DO SUL DO PAÍS

Castro CM^a, Garcia LFM^a, Debastiani E^a, Sehem F^a, Lisboa F^a, Almeida DR^b

^a Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

^b Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil

Objetivo: Este projeto tem como objetivo descrever o perfil hematológico dos pacientes diagnosticados com leucemia linfocítica crônica (LLC) no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, Rio Grande do Sul. **Material e método:** O presente estudo é retrospectivo observacional transversal. Realizado no Departamento de Onco-Hematologia do HSVP. Foram revisados os prontuários dos pacientes de 2008 a 2016. **Resultados:** Os resultados demonstraram que, dos 74 pacientes portadores de LLC, 62,16% eram do sexo masculino e 37,83%, do feminino. Com relação à faixa etária, houve predomínio no grupo de 70 a 79 anos (36,78%). Ao relacionar-se faixa etária e sexo dos pacientes avaliados, houve uma leve predominância do sexo masculino, com exceção do grupo de pacientes com idade compreendida entre 80 a 89 anos (66,66% do sexo feminino). Com relação à ocupação dos pacientes atendidos, 35,15% tinham como profissão agricultor, 16,21% eram mulheres do lar ou empregada doméstica e 13,51%, serviços gerais. As outras profissões totalizaram o restante. Foi possível estabelecer o estadiamento inicial de 62 dos 74 pacientes seguindo a classificação RAI, que demonstrou 33,87% dos pacientes em estágio 0, 11,29% em estágio I, 4,83% em estágio II, 11,29% em estágio III e 38,70% em estágio IV. Com relação à imunofenotipagem, os principais marcadores encontrados foram CD20 (100% dos casos), CD19 (90%) e CD23 (85%). Exames citogenéticos foram realizados em 14 pacientes, sendo a predominância significativa de deleção no cromossomo 6 (p/q) em 8/13 (61,53%) casos ($p < 0,05$). **Discussão:** A avaliação do perfil dos pacientes demonstrou similaridade com a literatura. De maneira geral, houve uma predominância, embora não significativa, do sexo masculino em relação ao feminino ($p < 0,07$). Jeon e Cho (2016) e Wu et al. (2013) demonstraram uma predominância no sexo masculino, de 2:1 e 66,7% vs. 33,3%, respectivamente. A grande maioria dos estudos demonstra um predomínio de idosos, sobretudo a faixa etária acima de 65 anos (Barbosa 2015). O predomínio da profissão de agricultor no presente estudo (35,15%) está de acordo com os estudos que descreveram a relação existente entre a atividade de agricultor e o risco de desenvolvimento de LLC. Barbosa et al. (2015) descreveram que a agricultura foi a profissão predominante em 51 casos de LLC atendidos no Centro de Alta Complexidade em Oncologia de Belém (PA). O estadiamento RAI demonstrou que a maioria dos pacientes foi diagnosticada em situação avançada da doença. Gonçalves et al. 2009 demonstraram que, dos 50 pacientes avaliados com LLC, 52% foram classificados como estágio RAI III ou IV (alto risco). As principais análises imunofenotípicas mostram CD19, CD20 e CD23, com expressão característica de CD5 (Hallek M et al.), dado este que vem de encontro aos nossos resultados. Dentre as alterações citogenéticas mais comuns estão del (13q), 47 XY/XX +12, del (11q) e del (17p) (Jeon e Cho, 2016 REF 10). Nossos resultados de avaliação por cariótipo demonstraram alterações citogenéticas ainda não referenciadas na literatura pesquisada, como a predominância significativa de deleção no cromossomo 6 (p/q). **Conclusão:** Convém salientar a importância do traçado do perfil desses pacientes para a área de hematologia-oncológica. A determinação de possíveis fatores de risco, assim como do perfil laboratorial, acaba por auxiliar tanto na prevenção como no manejo dos pacientes.

291. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA HISTOLOGICAMENTE AGRESSIVA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Fargione C^a, Zacchi FFS^b, Castelli JB^b, Fargione A^c

^a Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

^b Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A histologia de linfonodos (LN) em leucemia linfocítica crônica (LLC) é heterogênea e a correlação entre padrão histológico e evolução clínica requer estudo. Em geral, são reconhecidos dois padrões: envolvimento indolente (LLC-HI) e transformação em linfoma ou síndrome de Richter (SR). Entretanto, existe um grupo com características intermediárias, denominado LLC histologicamente agressivo (LLC-HA). O entendimento desse grupo é importante para determinar se tratamento específico poderia beneficiá-lo. **Relato de caso:** RNS, sexo masculino, 52 anos, foi avaliado em 2011 devido a linfocitose em exame de rotina. Recebeu diagnóstico de LLC com do 11q (risco intermediário) e iniciou tratamento em 2014, quando preencheu critérios: duplicação de linfócitos < 6 meses e grande aumento das dimensões dos LN. Foi submetido a seis ciclos de FCR, com resposta parcial. Após 2 anos, voltou a apresentar os mesmos sinais de progressão da doença e iniciou ibrutinibe. No quinto mês de tratamento, embora assintomático, hemograma revelou células grandes, cromatina frouxa, contorno nuclear irregular, nucléolo evidente e citoplasma basofílico. Investigação complementar: (1) Biópsia de medula óssea: infiltrado linfoide multifocal, de padrão intersticial e difuso, constituído predominantemente por linfócitos pequenos e intermediários (70% dos elementos nucleados), com algumas células de permeio maiores e similares a paraimunoblastos; (2) PET-TC: linfonodomegalias cervicais (até 1,9 cm, SUV 4,7), axilares e retropeitorais (até 2,8 cm, SUV 5,0), abdominais paraórticos, interaortocavais e ilíacos (até 2,9 cm, SUV 3,0) e inguinais (até 1,8 cm, SUV 1,7); (3) Biópsia de LN axilar esquerdo com SUV 5,0: presença de grandes centros de proliferação, que eventualmente confluem e exibem índice de proliferação celular maior que 40%. Com quadro sugestivo de LLC-HA e na falta de tratamento específico para esse grupo, iniciou protocolo R-CHOP e foi incluído no Registro Nacional de Doadores no caso de evolução desfavorável. **Discussão:** LN de LLC-HI apresenta infiltração difusa de linfócitos pequenos, bem diferenciados, frequentemente obliterando a arquitetura nodal normal, com áreas vagamente nodulares e pálidas, ricas em prolifócitos e paraimunoblastos, conhecidas como centros de proliferação. Giné propôs, em 2010, os seguintes critérios para diagnóstico de LLC-HA após analisar 100 biópsias de pacientes com LLC: presença de centros de proliferação expandidos (quando qualquer uma das maiores dimensões de dois ou mais centros exceder campo de 20x); contagem de mitoses acima de 2,4 ou expressão de Ki67 acima de 40% por centro de proliferação. Pacientes com pelo menos uma dessas características histológicas se aproximam clinicamente do grupo LLC-HI, porém apresentam mais fatores prognósticos adversos e sobrevida menor. Falchi correlacionou dados histológicos a PET-TC e sobrevida. Observou SUVmáx mediana de 17,6 no grupo SR; 6,8 no grupo LLC-HA e 3,7 no grupo LLC-HI e sugeriu biópsia de LN se suspeita clínica de transformação associada a SUV ≥ 5. A sobrevida de pacientes com LLC-HA foi de 17,6 meses, ao passo que para pacientes com LLC-HI foi de 77,2 meses, com SR de 7,7 meses. **Conclusão:** A evolução de pacientes com LLC-HA é claramente diferente da evolução de pacientes com LLC-HI, reforçando a importância de estudos que avaliem a melhor escolha de tratamento para esse grupo.

292. LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE CÉLULAS T GÁSTRICO EM PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO

Sampaio AFS, Antila AG, Marzullo B, Sera GP, Lupion JM, Barros ACCNA, Makyama MEV, Cliquet MG, Navarro ES

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia linfoide crônica (LLC) é um processo maligno clonal de linfócitos B e a leucemia mais comum em adultos no mundo ocidental. O diagnóstico é baseado em imunofenotipagem de linfócitos do sangue periférico ou da medula óssea, e a maioria dos pacientes tem mais de 60 anos. O curso clínico é variável, e alguns pacientes mantêm-se assintomáticos por décadas. O momento de início e a terapia de primeira

linha permanecem discutíveis, sendo norteados pelo sistema Rai ou Binet. Os linfomas não Hodgkin (LNH) são a sétima neoplasia mais incidente nos EUA e costumam cursar com linfadenopatia e sintomas B. Os linfomas de alto grau têm alto índice de proliferação celular e sobrevida de semanas a meses, se não tratados. **Objetivo:** Relatar caso de segunda neoplasia linfoide em paciente com diagnóstico de LLC há 7 anos. **Metodologia:** Dados obtidos por análise do prontuário e busca de artigos pelas plataformas “PubMed” e “SciELO”, além de livros. **Relato de caso:** Maio de 2010, 62 anos, feminino, testemunha de Jeová, diagnosticada com LLC, Binet A, seguiu com conduta expectante até novembro de 2011, quando iniciou clorambucil, interrompido em julho de 2012, seguindo sem tratamento. Agosto de 2014, paciente trouxe imunofenotipagem que apresentava anticorpos positivos para CD5, CD20 (fraco), CD23, CD45 (forte), CD200, lambda (fraco) e negativo para CD10, CD11c, CD38, CD79b, Kappa. No exame físico, ausência de linfonodomegalias e baço a 2 cm do RCE. Mantida em observação. Retornou apenas em abril de 2017, queixando-se de mal-estar, fraqueza, perda de peso (cerca de 15 kg em 5 meses), dor epigástrica e dois episódios de hematêmese. Endoscopia digestiva alta evidenciou lesão ulcerada, sendo submetida a gastrectomia parcial. O anatomopatológico mostrou proliferação linfoide atípica de pequenas células, sugestivo de LNH, e a imuno-histoquímica concluiu ser um linfoma T de alto grau sem outras especificações, com anticorpos positivos para CD3, CD30 e Ki-67. A tomografia mostrava nódulo hepático e esplenomegalia. Prescrito CHOEP com doses reduzidas, pois apresentava citopenias. Realizados apenas dois ciclos, pois a paciente evoluiu com anemia e plaquetopenia importantes, se recusando a receber transfusões por razões ligadas à religião. **Discussão:** Estudos epidemiológicos confirmaram aumento significativo no risco de desenvolvimento de um segundo câncer em pacientes com LLC, cerca de duas vezes maior em comparação com controles (risco geral de 8,7-10,2%). Sugere-se uma relação tanto de imunodeficiência relacionada à doença, do tratamento utilizado e de fatores predisponentes individuais nessa patogênese. LNH de células T representam em torno de 12% de todos os LNH. O trato gastrointestinal é o local mais comum de acometimento extranodal da doença, 30 a 40% das vezes. A idade média dos pacientes é de 60 anos e, nessa idade, a adição de etoposídeo ao esquema CHOP surge como alternativa eficaz. **Conclusão:** A LLC é uma doença hematológica incurável com uma incidência maior de segundas neoplasias. O presente relato parece estar relacionado a essa predisposição. Necessitam-se novos estudos a fim de identificar patogênese e fatores de risco para ela. Deve-se sempre estar atento à evolução dos pacientes com LLC para estabelecer diagnóstico precoce de quaisquer dessas complicações.

293. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM: RELATO DE CASO

Júnior VRS^{a,b,c}, Moura PPMA^d, Duarte BP^d, Gomes MCMF^{b,c}, Brasil NM^{b,c}, Souza BA^{b,c}, Malta YS^{b,c}, Costa MFH^{b,c,d}, Correia MCB^{b,c,d}

^a University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

^b Sociedade de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A macroglobulinemia de Waldenström (MW), doença linfoproliferativa neoplásica maligna das células plasmáticas e linfócitos B, normalmente é responsável pela síntese das cadeias pesadas de imunoglobulinas. Ao contrário da leucemia linfoblástica aguda, os linfócitos mantêm a capacidade de se diferenciar e amadurecer em células plasmáticas. A MW possui características que variam de células linfóides maduras a plasmócitos. Imunofenotipagem de células obtidas a partir da medula óssea, dos linfonodos ou do sangue periférico de pacientes com essa doença mostram IgM citoplasmática detectável em células plasmáticas e imunoglobulina superficial na grande maioria dos linfócitos. **Objetivo:** Apresentar um caso raro de MW. **Material e métodos:** Revisão de registros médicos e literatura. **Descrição do caso:** Paciente do sexo feminino, 50 anos, apresentou gengivorragia, tontura e fraqueza. Na investigação inicial, apresentava as seguintes anormalidades: anemia com hemoglobina 6,4 g/dL, hemácias de 1,99 milhão/mm³, plaquetopenia (60.000/mm³), presença de esplenomegalia importante, *roleaux* eritrocitários, esplenomegalia relevante (4,0 cm abaixo do RCE) e linfonodos abdominais de 1,3 cm. Exames mostraram inúmeras alterações. Mielograma com células linfóides de tamanho pequeno e aspecto maduro, algumas

apresentando aspecto plasmocitoide. Imunofenotipagem de sangue periférico com CD20/CD38, CD38, CD200, CD19/CD200 positivo fraco; CD19, CD45, CD45/CD22, KAPPA, CD20: positivo de alta intensidade; KAPPA citoplasmático e CD43 positivo. Dosagem de Imunoglobulinas: IgM 11.115 mg/dL, IgG 342 mg/dL e IgA 92,9 mg/dL. Pico monoclonal IgM/Lambda na imunofixação sérica. β_2 microglobulina: 4,22 mg/L. O Coombs direto foi negativo, e a crioglobulina e a PAI foram positivas. Após o diagnóstico, a paciente foi submetida a três sessões de plasmaférese com o objetivo de diminuir o risco de hiperviscosidade, e a dosagem de IgM após essas sessões caiu para 3.387 mg/dL. Foi instituído regime terapêutico com Ciclofosfamida associado a Dexametasona e Rituximabe por seis ciclos. A paciente evoluiu bem, com normalização dos níveis de IgM, redução da esplenomegalia, recuperação da anemia e plaquetopenia. Atualmente está em seguimento ambulatorial. **Discussão:** A idade média do diagnóstico de MW é de 60 anos, maioria sendo homens. A maioria dos pacientes é detectada quando apresenta sintomas como fadiga, fraqueza e sangramento (epistaxe, púrpura). Perda de peso, distúrbios visuais e fenômeno de Raynaud são sintomas menos comuns. Os sinais físicos habituais são hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Proteinúria de Bence Jones está presente em um quarto de todos os pacientes com MW, devido a uma lesão predominantemente glomerular com depósitos de IgM e material amiloide. A função plaquetária é prejudicada pelo revestimento de plaquetas com IgM, e alguns pacientes apresentam defeitos de coagulação devido à interação da proteína IgM com fatores de coagulação lábeis. Os níveis de IgM são marcadamente aumentados, e a crioglobulina pode ser detectada em alguns pacientes. Três principais escolhas para tratamento de pacientes sintomáticos incluem: agentes alquilantes, análogos nucleosídicos e o anticorpo monoclonal. Atualmente, os pacientes recebem terapia adicional de acordo com sua resposta ao uso de rituximabe. **Conclusão:** A combinação rituximabe com agentes alquilantes e/ou purinas recebe taxa de resposta global em torno de 90%, e respostas completas não são raras (20%).

294. CONCOMITÂNCIA DE LLC E MALT GÁSTRICO ASSOCIADO A H. PYLORI: RELATO DE CASO

Salomão BC^a, Oliveira HM^b, Caro NDPY^a, Assunção MA^b, Lima AKM^b, Moreira ALC^a, Almeida MNC^b, Costa AL^b

^a Pós-graduação Ciências Médicas de Minas Gerais, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo:Mostrar, por meio de um relato de caso, paciente portador de LLC e MALT gástrico associado ao H. Pylori. Essa concomitância é descrita raramente na literatura sendo então, de grande relevância na casuística da literatura científica. **Materiais e métodos:** Trabalho realizado por meio de dados do paciente: história clínica, exame físico e exames laboratoriais e dados colhidos na literatura médica. **Relato de caso:** Paciente FLPA, masculino, 74 anos, apresentou sintomas B e plenitude gástrica por 30 dias. HPP: HAS, dislipidemia, depressão, TEP após cirurgia ortopédica (há 15 anos) e melanoma em ombro direito (há 40 anos – somente tratamento cirúrgico); ex-tabagista, um irmão falecido de anemia aplásica. EF: adenomegalias palpáveis em regiões axilares e inguinais, nodulação palpável em HD e FID e sem Hepatoesplenomegalia. Exames relevantes: Fevereiro de 2014: Hb 15,2, plaq. 163.000, GL 44.800, linf. 1.270; abril de 2016: Hb 16,2, plaq. 169.000, GL 8.370, linf. 3.976; maio de 2017: Hb 15,9, plaq. 200.000, GL 17.350, linf. 11.277, LDH 480; junho de 2017: EFP – alb. 3,17, gamaglobulinas 0,81 g/dL, imunofixação sp – componentes monoclonais IgG lambda, imunofenotipagem de sp – clone de linfócito B (83% dos linfócitos) expressados: CD5+, CD19 + mod, CD20+ mod, CD22 fraco, IgM+ fraco, Kappa + fraco, FMC7+ fraco (CD3, CD4, CD8, CD11c, CD38, lambda – negativos) – compatível com LLC, escore 4 – Matutes. Sorologias: negativas. USG abdome: nódulos confluentes no mesentério na região de HD. PET-CT: extensa linfonodomegalia abdominal e retroperitoneal e espessamento gástrico difuso parietal. EDA e BX gástrica de corpo e antro: pangastrite crônica, com ulcerações e áreas elevadas, associada ao H. Pylori, mucosa gástrica com infiltrado linfoide atípico compatível por linfoma não Hodgkin de baixo grau. Imuno-histoquímica de BX: CD20+, BCL2+, MUM-1+, KAPPA+, Lambda+, CD10+, KI67+ (5-10%), (CD3, CD5, CD23, CICLINA D1 – negativos) resultado compatível com Linfoma MALT. **Discussão:** Diante do quadro clínico e resultados de screening neoplásico, fica fortemente sugestivo a presença de LLC (estádio Binnet I) e linfoma MALT associado ao H. pylori (estádio II2 Lugano) nesse paciente. **Conclusão:** É rara a associação entre LLC e outras doenças linfoprolifera-

tivas, como linfoma Hodgkin, manto, DGCB, linfomas T, com doença mieloproliferativa. Na literatura científica, são poucos os relatos de caso. Faz-se necessário, quando houver, a publicação de novos casos para enriquecer a casuística da literatura científica.

295. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM EM PACIENTE JOVEM: RELATO DE CASO

Souza AR^a, Santos VPCD^a, Jardim PHJSCP^a, Simão MS^a, Britto EP^b, Dechery SO^a

^a Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Municipal Souza Aguiar, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A macroglobulinemia de Waldenström (MW) é um linfoma linfoplasmocítico com infiltração medular por imunoglobulina IgM. Trata-se de uma neoplasia hematológica rara e, portanto, de difícil diagnóstico. **Objetivo:** Descrever um caso de paciente jovem com MW, abordando quadro clínico, diagnóstico diferencial e tratamento. **Descrição do caso:** Homem de 37 anos admitido com cefaleia holocraniana de forte intensidade, hipoacusia e turvação visual de caráter insidioso. Apresentava-se emagrecido, hipocorado e sem demais alterações no exame físico do aparelho respiratório, abdominal e cardiovascular. Exames complementares acusaram anemia hipocrômica/microcítica com necessidade transfusional, plaquetopenia com leucograma dentro da normalidade. Realizada tomografia computadorizada de crânio, que evidenciou mastoidite à direita e, após antibioticoterapia, não houve melhora dos sintomas, realizado fundo de olho para complementação da abordagem do quadro neurológico, que identificou hemorragia retiniana. Foi indicado aspirado de medula óssea, cuja análise morfológica apresentava predomínio de linfócitos maduros e plasmócitos, os quais foram confirmados pela imunofenotipagem. Diante disso, levantou-se a possibilidade de mieloma múltiplo, à qual prosseguiu-se com eletroforese de proteínas com pico monoclonal e dosagem de imunoglobulinas com aumento significativo de IgM. Realizado inventário ósseo sem lesões líticas ou demais alterações, eletrólitos e função renal mantiveram-se inalterados. A biópsia de medula óssea sugeriu infiltração linfomatosa medular com marcação de imuno-histoquímica compatível com linfoma de imunofenotipo B linfoplasmocítico. Em decorrência desse padrão histopatológico associado ao aumento de IgM, configurou-se MW e iniciou-se plasmáfereze com melhora parcial dos sintomas de hiperviscosidade, seguida de quimioterapia com esquema R-CHOP. **Discussão:** A MW representa 1 a 2% das neoplasias hematológicas e torna-se um desafio diagnóstico em pacientes jovens,¹ pois acomete predominantemente a população idosa entre 63 e 68 anos. Manifesta-se comumente como síndrome de hiperviscosidade causada pelo excesso de imunoglobulina² e deve-se fazer diagnóstico diferencial com outras desordens linfoproliferas.

Referências:

1. Leblond V, Kastritis E, Advani R, Ansell SM, Buske C, Castillo JJ, et al. Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. Blood. 2016;128:1321-8.
2. Buske C, Leblond V. How to manage Waldenström's macroglobulinemia. Leukemia. 2013;27:762-72.

296. ANÁLISE DA PRESENÇA DA DEL(17P13.1) POR MEIO DA HIBRIDIZAÇÃO IN SITU POR FLUORESCÊNCIA EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA E SUA ASSOCIAÇÃO COM AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Araujo KA^a, Pinto ILS^b, Rêgo MO^b, Campos M^a, Hassan CR^a, Fernandez CS^c, Dobbin JA^b, Abdelhay E^a, Bigni RS^b, Fernandez TS^a

^a Divisão de Laboratórios, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Departamento de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Instituto de Matemática e Estatística, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Objetivos: A leucemia linfocítica crônica (LLC) apresenta um curso clínico heterogêneo, a decisão do tratamento requer uma avaliação cuidadosa dos pacientes. A LLC é considerada uma doença incurável. O tratamento dessa neoplasia hematológica é focado no controle da doença e seus sintomas. A citogenética na LLC desempenha um importante papel,

seja no auxílio do diagnóstico, no acompanhamento da evolução da doença (Síndrome de Richter), na escolha do tratamento e no monitoramento do tratamento. No entanto, devido ao baixo índice mitótico, a metodologia de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) se tornou uma ferramenta indispensável para os pacientes com LLC. O FISH permite a detecção de alterações cromossômicas específicas em núcleos interfásicos, sendo a del(17p13.1) a alteração de pior prognóstico nesse grupo de pacientes. Nessa região cromossômica, está localizado o gene supressor de tumor TP53, considerado o “guarda molecular da integridade do genoma”. O objetivo deste estudo foi analisar a presença da del(17p13.1) por meio do FISH em pacientes com LLC e sua associação com as características clínicas, verificando o impacto prognóstico da del(17p13.1). **Materiais e métodos:** Foram estudados 71 pacientes com LLC no período de 2010-2017, sendo 43,7% do sexo feminino e 56,4% do sexo masculino. A média de idade dos pacientes foi 57 anos. Para a análise citogenética, utilizamos amostras de sangue periférico. Para a técnica de FISH, foi utilizado o material da preparação citogenética (núcleos interfásicos em fixador). Foi utilizada a sonda (LSI TP53 Spectrum Orange/CEP 17 Spectrum Green, Vysis) para a investigação da del(17p13.1). A análise da associação dos resultados do FISH com as características clínicas dos pacientes foi realizada utilizando métodos estatísticos. **Resultados:** Do total de pacientes analisados, 28/71 apresentaram FISH positivo para del(17p13.1) associado com estágios mais avançados da LLC. Considerando que, na instituição em que esses pacientes foram estudados, não há acesso a drogas além de rituximabe, fludarabina e alquilantes (ciclofosfamida e clorambucil), em nosso estudo, a evidência de mais de 20% de células com del(17p13.1) detectadas por FISH foi correlacionada com pior sobrevida global ($p < 0,05$). Não houve diferença na sobrevida entre pacientes com FISH negativo e aqueles com menos de 20% de células positivas. **Discussão:** As alterações cromossômicas mais comuns na LLC são: trissomia do cromossomo 12, translocações ou deleções do braço longo do 13, deleção do braço longo do 6, alteração envolvendo o braço longo do 11, translocação do braço longo do 14 e deleção do braço curto do 17. Pacientes apresentando a del(17p) apresentam o pior prognóstico, com curvas de sobrevida reduzidas. Nossos resultados estão de acordo com a literatura. Entretanto, é importante notar que o cut-off em relação ao resultado do FISH ($> 20\%$ de células positivas) apresentou impacto prognóstico com diminuição na sobrevida dos pacientes. **Conclusão:** A metodologia de FISH é fundamental para a escolha do tratamento de pacientes com LLC. Nossos resultados mostraram a importância do tamanho do clone alterado com a deleção do gene TP53 no prognóstico dos pacientes com LLC afetando sua sobrevivência.

297. AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO NA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA POR ANÁLISE METABOLÔMICA

Favretto F^a, Toledo JS^a, Resende RR^a, Gomes LC^a, Evangelista FCG^a, Carvalho MDG^a, Almeida TD^a, Goulart V^a, Araujo SSS^b, Sabino AP^a

^a Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia hematológica, resultando em acúmulo de células neoplásicas em linfonodos, medula óssea e sangue periférico. Limitações inerentes aos sistemas de estadiamento favorecem uma busca por marcadores clínicos e biológicos que possam aprimorar a predição evolutiva dos portadores de LLC. Neste contexto, ainda é escassa a análise por estudos metabolômicos em pacientes com LLC. O objetivo do estudo foi avaliar o perfil metabólico do plasma de pacientes com LLC com o intuito de correlacionar os metabólitos relevantes nas vias metabólicas, visando buscar possíveis biomarcadores de diagnóstico e prognóstico. Foram analisadas 22 amostras (plasma em EDTA) de pacientes com LLC atendidos no Serviço de Hematologia/Oncologia do Hospital das Clínicas da UFMG, comparados a um grupo controle de 19 indivíduos. Os metabólitos foram analisados por meio de uma abordagem metabolômica *targeted* quantitativa e controlada com base nas instruções do Kit AbsoluteIDQ p180 Kit (Biocrates Life Science AG). Utilizou-se a técnica de Cromatografia Líquida de Ultra Pressão (UPLC) associada a FIA (flow injection-ESI-MS/MS). O ensaio validado permitiu a identificação abrangente e a quantificação de 186 metabólitos endógenos, incluindo 21 aminoácidos, 15 aminas biogênicas, 40 acilcarnitinas, 87 glicerofosfolí-

deos, 14 esfingolipídeos e glicose (soma de hexoses). Os dados foram analisados por métodos estatísticos multivariados (SIMCAP+ (14.0.1, MKS) e univariados (MATLAB). Utilizou-se o modelo estatístico de PCA, PLSDA e OPLSDA para criar o ranqueamento de metabólitos (significância a partir de um $p < 0,05$). Analisou-se as rotas metabólicas via HMDB, KEGG e MBROLE 2.0. Os modelos estatísticos de PCA, PLSDA e OPLSDA geraram uma lista de 84 metabólitos. Na análise univariada múltipla (valor- $p \leq 0,05$), foram selecionados 72 metabólitos. A classe que mais teve representatividade foi 75% de glicerofosfolipídeos (54); seguido por 8% de aminoácidos e esfingolipídeos (6), 7% de aminas biogênicas (5) e, em último, com 2%, acilcarnitinas (1). Destes, somente 25 metabólitos tiveram associação nas vias: metabolismo da colina e metabolismo central do carbono no câncer. Os metabólitos que aparecem vinculados à via do metabolismo da colina no câncer relacionam-se com alterações genéticas associadas aos oncogenes: Ras e PI3K. Ao mesmo tempo, os metabólitos associados à via metabolismo central do carbono no câncer ocasionam alterações genéticas no oncogenes: Ras, PI3K, Akt, C-Myc e nos genes supressores de tumor: SIRT3, SIRT6, p53, corroborando os dados da literatura sobre reguladores-chaves do metabolismo do câncer de diferentes maneiras, especialmente a p53 já bem estabelecida com LLC. A análise preliminar do perfil metabólico deste experimento permitiu identificar metabólitos relacionados aos processos do metabolismo do câncer, os quais podem ser considerados possíveis alvos de futuras pesquisas de marcadores de diagnóstico e prognóstico, bem como alvos terapêuticos. **Suporte:** CNPq, FAPEMIG, PRPq-UFMG.

298. AVALIAÇÃO DE MARCADORES POR MEIO DA HIBRIDIZAÇÃO IN SITU FLUORESCENTE EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA

Macambira LHR^a, Silva ANDS^a, Junior JSS^a, Pontes TB^b, Junior FARM^b, Peres PVG^b, Fernandes JP^b, Carneiro TX^b, Burbano RR^b

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Descrever as frequências dos biomarcadores de prognóstico mais utilizados na avaliação de pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) atendidos no Hospital Ophir Loyola (HOL), em Belém, Pará. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo e retrospectivo, realizado a partir da análise do banco de dados do Laboratório de Biologia Molecular (LABMOL) no período de março a julho de 2017. Os marcadores avaliados pela técnica de Hibridização *In Situ* Fluorescente (FISH) foram: o gene TP53 (*tumor protein p53* – localizado no cromossomo 17); o gene ATM (*ATM serine/threonine kinase* – localizado no cromossomo 11); as regiões 13q34e 13q14; e o centrômero do cromossomo 12. **Resultados:** Foram investigados nove pacientes com LLC, na faixa etária de 41 a 93 anos, sendo 66% do sexo feminino e 33% do sexo masculino. Foram detectadas alterações genômicas em 77,7% dos pacientes. Dentre estas, a deleção do 13q foi observada com uma frequência de 57%, sendo a deleção da região 13q14.3 em 43% e a da região 13q34 em 14% dos casos. Um dos pacientes apresentou, além da deleção 13q14.3, a deleção do gene TP53. Esta última foi a segunda alteração mais frequente (43%), seguida do ganho do cromossomo 12 (14%). Não foi observada deleção do gene ATM. **Discussão:** Os nossos achados confirmam as observações de outros autores que também identificaram que a deleção do 13q é a mais frequente, que pode ser devido a essa deleção provocar a perda dos microRNAs miR-15a e miR-16-1 que controlam a expressão das proteínas responsáveis pela regulação do ciclo celular das células B. Pacientes que possuem a deleção dessa região como única alteração apresentaram prognóstico favorável e, consequentemente, maior sobrevida. Entretanto, a deleção dessa região somada à deleção do gene TP53, assim como alterações que inativam a proteína, podem levar a um prognóstico desfavorável quando submetido ao tratamento com quimioimunoterapia, pois esses fármacos dependem da proteína p53 para desempenhar seus processos pró-apoptóticos. Embora os dados da literatura descrevam que a deleção do gene TP53 esteja em menor incidência, no presente trabalho, ela se apresentou como a segunda alteração mais frequente, indicando a necessidade de estudos que descrevam o perfil citogenético de pacientes em nossa região. Os pacientes do estudo em que as alterações foram detectadas tiveram seus tratamentos trocados para terapia-alvo com inibidor de Bruton-kinase e anti-CD52. Estudos citogenéticos descrevem que a trissomia do cromossomo 12 apresenta frequência em torno de 15%, e estudos clínicos de longo prazo relatam essa alteração como sendo de

prognóstico desfavorável. Apesar de não ter sido observada a deleção de gene ATM, estudos recentes relatam uma frequência em torno de 12% dessa alteração e prognóstico desfavorável na LLC. **Conclusão:** As avaliações desses marcadores são de grande importância para o direcionamento clínico do paciente portador da LLC, visto que estes direcionam o tratamento e ditam o prognóstico do paciente.

299. LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA CRÔNICA DE CÉLULAS T: RELATO DE CASO

Serafim XLM, Freitas SVR, Barbosa ADP, Caldas MGG, Farias DLC, Tavares RS, Kluthcouski FSM, Rabelo YS, Barbosa MS, Pires CSM

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: Relatar três casos de pacientes do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG) com diagnóstico de leucemia prolinfocítica crônica de células T e discutir sobre possibilidades terapêuticas, tratamento proposto e implicações prognósticas. **Materiais e métodos:** Relato de casos a partir de revisão de prontuários médicos, com posterior revisão de literatura da doença relatada. **Resultados:** Caso 1: D.S.A., 56 anos, sexo masculino, há 4 meses com queixa de fraqueza, aumento do volume abdominal, adenomegalias (cervicais, axilares e inguinais) e sudorese noturna. Na admissão, além das adenomegalias, apresentava hepatoesplenomegalia, leucocitose ($288.700/\text{mm}^3$) e linfocitose ($271.378/\text{mm}^3$). Imunofenotipagem de sangue periférico (IFSP) compatível com leucemia prolinfocítica T. Iniciado clorambucil e, posteriormente, trocado para alentuzumabe (10 mg três vezes por semana, 12 semanas). Evoluiu com regressão total de adenomegalias e hepatoesplenomegalia, além de redução da leucocitose. Aguarda avaliação por equipe de transplante de medula por possuir doador familiar 10/10. Caso 2: J.M.S., 84 anos, sexo masculino, com queixa de fraqueza, perda ponderal e sudorese noturna nos 2 meses anteriores ao atendimento. Na admissão, apresentava hepatoesplenomegalia, adenomegalias elásticas em região inguinal direita, leucocitose ($137.000/\text{mm}^3$), linfocitose ($42.237/\text{mm}^3$) e IFSP sugestiva de leucemia prolinfocítica T. Iniciado clorambucil, evoluindo com refratariedade por manutenção de hepatoesplenomegalia e linfocitose. Trocada quimioterapia para CVP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) por recusa familiar de palição terapêutica. Realizados três ciclos de CVP, com internações frequentes por pneumonia comunitária. Evoluiu para óbito em julho de 2017 em decorrência de sepse grave de foco pulmonar. Caso 3 – J.M.F., 93 anos, sexo masculino, com febre diária, mal-estar, astenia, hepatoesplenomegalia, leucocitose ($30.400/\text{mm}^3$) e linfocitose ($25.840/\text{mm}^3$). Realizada IFSP com diagnóstico de leucemia prolinfocítica T. Iniciado clorambucil com intolerância gastrointestinal grave no início do tratamento e suspensão do mesmo após evolução com neutropenia grave. Atualmente assintomático, em acompanhamento clínico, sem uso de quimioterápico e com controle de leucometria. **Discussão:** A leucemia prolinfocítica de células T é uma doença rara e agressiva, mais comum em homens na faixa etária de 60 anos. As indicações terapêuticas dessa doença incluem sintomas B, anemia sintomática, trombocitopenia, infiltração leucêmica (pele, pulmão ou sistema nervoso central), piora de linfocitose e aumento de hepatoesplenomegalia/ adenomegalias. O tratamento de primeira linha é uso de alentuzumabe com posterior TMO. Entretanto, nem todos os pacientes necessitam de tratamento imediato. Em casos com apresentação indolente, sem status para uso de alentuzumabe e realização de transplante, *watch and wait* é uma opção, visto que a doença pode permanecer anos sem necessidade de intervenção. **Conclusão:** Embora a leucemia prolinfocítica T seja uma doença rara, foram relatados três casos, ilustrando distintos padrões de evolução e, portanto, requerendo diferentes abordagens terapêuticas.

300. DOENÇA DE CASTLEMAN NÃO RELACIONADA AO VÍRUS HIV: RELATO DE CASO

Pinheiro AMR^a, Melo CCAA^a, Pitombeira MH^b, Araújo AK^c, Gomes CCTF^c, Gomes FRAF^c, Ferreira TP^a, Brito ILP^a, Cunha MSP^b, Menezes RSP^c

^a Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, CE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

^c Hemocentro Regional de Sobral (HRS), Sobral, CE, Brasil

Introdução: A Doença de Castleman (DC) é um distúrbio linfoproliferativo raro, de causa desconhecida, descrita originalmente por Castleman em 1956. Uma das explicações é que se trata de uma hiperplasia linfóide reativa iniciada por estimulação crônica antigênica associada a uma infecção viral principalmente do trato respiratório e gastrointestinal. Essa patologia é conhecida como uma hiperplasia linfóide morfológicamente distinta, podendo ser um diagnóstico diferencial de algumas neoplasias malignas de linhagem linfóide. Histologicamente, é benigna, porém pode comportar-se de maneira agressiva ou estar associada a outros distúrbios, como linfoma maligno e sarcoma de Kaposi. A DC possui três formas histopatológicas e duas formas clínicas. **Objetivos:** Descrever caso clínico de uma paciente com doença de Castleman, com pesquisa anti-HIV negativa. **Material e métodos:** Relato de caso a partir de dados obtidos em revisão de prontuário da paciente. **Resultados e discussão:** H.F.S., 49 anos admitida no ambulatório de hematologia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral, com aumento de volume abdominal, fraqueza, anorexia e perda de 5 kg. No exame físico inicial, foi evidenciado múltiplos linfonodos cervicais, axilares e inguinais, e caquexia (32 kg e IMC 14.4 kg/cm^2). Exames laboratoriais revelaram uma anemia moderada (Hb 7,2; Ht 23,7; RDW 21,4 e VCM 67,1) e anti-HIV não reagente. A tomografia abdominal mostrou hepatoesplenomegalia moderada, aumento difuso de pâncreas, pequenos cálculos no rim direito, linfonodomegalias retroperitoneais e mioma externo calcificado. Realizada biópsia de linfonodos, cujo resultado foi sugestivo de DC, momento em que foi iniciada a quimioterapia com rituximabe e prednisona. Contudo, após 2 meses do início do tratamento, a paciente apresentou uma descompensação cardíaca: miocardiopatia dilatada com FEVE 28%, necessitando de internamento hospitalar. Evoluiu com boa resposta ao tratamento medicamentoso, se recuperando totalmente da patologia de base. Do ponto de vista microscópico, a DC possui duas variantes morfológicas: a variante hialinovascular, que corresponde à maioria dos casos; a variante plasmocítica (8-9% dos casos); e a variante mista (1-2% dos casos). Já do ponto de vista clinicopatológico, pode se manifestar sob a forma de massas localizadas ou como doença multicêntrica. A forma localizada pode ser assintomática ou apresentar sintomas sistêmicos. Acomete preferencialmente o mediastino anterosuperior e, mais raramente, o abdome. A maioria dos pacientes apresenta sintomas sistêmicos, principalmente com o tipo células plasmáticas, como: febre, sudorese noturna, fadiga crônica, anemia e emagrecimento. Geralmente, tem caráter histológico benigno, porém pode se comportar como uma doença maligna. A forma unicêntrica é tratada com retirada cirúrgica da lesão, havendo remissão dos sintomas e cura da doença. Na forma sistêmica, embora não haja um consenso quanto ao melhor esquema terapêutico, têm sido empregadas diversas modalidades: quimioterapia, corticoterapia em altas doses, plasmáfêrese, transplante de medula óssea e anticorpo monoclonal anti-interleucina-6 humano. **Conclusão:** A DC deve ser sempre lembrada entre os diagnósticos diferenciais de linfonodomegalias retroperitoneais, visto a boa evolução da doença, principalmente em pacientes não portadores do vírus HIV.

301. EVOLUÇÃO FAVORÁVEL ATÍPICA DE PACIENTE COM LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO: RELATO DE CASO

Santos TC^a, Arruda MGB^{a,b}, Oliveira DM^{b,c}, Melo RF^{b,c}, Oliveira ML^c, Kato E^{b,c}, Heidorn Y^{b,c}, Silva FV^{b,c}

^a Hospital Universitário Professor Edgard Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^c Liga Acadêmica de Hematologia da Bahia (LAHEBA), Salvador, BA, Brasil

Objetivos: Relatar caso de paciente com leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL), forma crônica favorável, com resposta completa a tratamento sistêmico, sem evidência de doença após 9 anos do diagnóstico, contrário à evolução desfavorável conhecida associada à doença relatada na literatura, mesmo para as formas indolentes. **Material e métodos:** Dados referentes ao paciente obtidos a partir de revisão do prontuário físico e eletrônico com preenchimento de ficha clínica elaborada para pacientes de ATLL, além de revisão da literatura. **Resultados:** Paciente acompanhado no serviço de Onco-hematologia do Hospital Universitário Professor Edgard Santos desde agosto de 2010. Sintomas cutâneos há cerca de 9 anos da primeira consulta na dermatologia em 2003, realizou múltiplas biópsias cutâneas antes do diagnóstico histopa-

tológico sugestivo de micose fungoide. Sorologia para HTLV positiva, confirmada por técnica de Western Blot. Nesse momento, sem linfocitose. Encaminhado à Onco-hematologia em 2010 por piora clínica, com linfocitose (7956 cél./mm^3) e linfócitos atípicos (53% citometria de fluxo), sendo diagnosticado como ATLL de forma crônica, porém favorável. Iniciou esquema de tratamento com Interferon (IFN) alfa 2b 3 milhões de unidades subcutâneas, 3 vezes por semana, associado a Zidovudina (AZT) 600 mg ao dia via oral contínuo durante 15 meses, além de Fototerapia com raio UVA-nb. Perda de seguimento clínico após os 15 meses de tratamento, retornando para consulta após 5 anos, assintomático, exames de hemograma e bioquímica normais, imunofenotipagem de sangue periférico sem descrição de linfócitos T atípicos, pesquisa de integração viral negativa. Tomografias de reestadiamento sem linfonodomegalias ou evidência de acometimento de órgãos sólidos. **Discussão:** O ATLL é a linfoproliferação de linfócitos T associada ao retrovírus HTLV, conhecidamente de evolução desfavorável, com prognóstico reservado mesmo nas suas formas consideradas indolentes, podendo alcançar mortalidade de até 90% em 5 anos nestas últimas. A remissão completa da doença, sem evidência de linfócitos anormais, é um alvo difícil de ser atingido, mesmo nos pacientes mantidos com tratamento contínuo, conforme preconizado na literatura, com IFN e AZT. Relatamos o caso de um paciente com forma inicialmente considerada como indolente, com evolução para forma crônica favorável, com tratamento devido à progressão e piora clínica, tratado com AZT e IFN, com bom controle da doença. Devido a abandono de acompanhamento, manteve-se sem tratamento por cerca de 5 anos, apresentando-se posteriormente sem nenhuma evidência de doença, nem mesmo linfócitos T anormais, que podem ser encontrados em portadores de HTLV sem ATLL, sendo mantido, por esse motivo, sem tratamento. **Conclusão:** ATLL pode apresentar um grande espectro de manifestações clínicas e prognósticos. Na maioria das vezes, os pacientes apresentam-se com doença agressiva, porém casos como o relatado podem ocorrer, com remissão completa mesmo após suspensão do tratamento. O avanço no conhecimento fisiopatológico da doença é necessário para classificação clínica, avaliação prognóstica e definição de tratamento mais adequadas.

302. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA COM INFILTRAÇÃO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL (SNC) E PULMONAR: RELATO DE CASO

Beteille E^a, Dibai M^a, Souza L^a, Horn P^a, Leite C^a, Guaraná M^a, Ornellas MH^a, Thiago LS^b, Fernandez TS^b, Bokel JPB^a

^a Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é a leucemia mais prevalente do adulto e sua incidência aumenta com a idade. Anormalidades citogenéticas são observadas em cerca de 80% dos casos e, apesar de não possuir alteração genética característica, algumas mutações são reconhecidas como indicadores de pior prognóstico. A apresentação clínica é variável e muitos pacientes são assintomáticos no momento do diagnóstico. Apesar da heterogeneidade de manifestações, a infiltração neoplásica do SNC e do parênquima pulmonar são incomuns e pouco descritas na literatura. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com diagnóstico de LLC com del(17p) e mutação TP53 apresentando infiltração neoplásica em SNC e parênquima pulmonar. **Métodos:** Revisão de prontuário com levantamento de dados clínicos, exames complementares e revisão da literatura. **Resultado:** M.S., masculino, 70 anos, com diagnóstico de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B em 2014, submetido a tratamento quimioterápico, apresentando remissão completa após seis ciclos. Em março de 2016, iniciou quadro de linfonodomegalia generalizada associada à leucocitose com linfocitose. A imunofenotipagem de sangue periférico identificou células B neoplásicas (CD19+, CD5+, CD23+, CD200+, CD20+ fraco, CD38+), fenótipo compatível com LLC-B e seu estadiamento no diagnóstico era Rai II/Binet B. Após 2 meses, evoluiu com piora dos sintomas constitucionais e aumento progressivo das linfonodomegalias, sendo iniciado fludarabina e ciclofosfamida. Após o 5º ciclo, exames laboratoriais e radiológicos revelaram progressão em vigência do tratamento quimioterápico. O caráter agressivo da doença motivou a pesquisa de mutações genéticas relacionadas a pior prognóstico, que não havia sido realizada no momento do diagnóstico. Hibridização *in situ* fluorescente em núcleos interfásicos (FISH) revelou deleção do braço curto do cromossomo 17, e a pesquisa de mutação por reação em cadeia da

polimerase (PCR) evidenciou mutação TP53. O paciente evoluiu com piora do padrão ventilatório e hipoxemia; exames de imagem mostraram lesões pulmonares, como infiltrado difuso em vidro fosco, consolidação em lobo inferior direito e derrame pleural bilateral. Descartadas causas infecciosas com culturas e exames laboratoriais; a análise do lavado broncoalveolar evidenciou infiltração maciça por linfócitos B neoplásicos. Concomitantemente, apresentou quadro de cefaleia frontal associada a turvação visual, sem outros déficits neurológicos. A análise do liquor também revelou infiltração maciça por células da LLC B. Iniciado em março de 2017 rituximabe com metilprednisolona, porém o paciente evoluiu com insuficiência respiratória e injúria renal aguda, falecendo 4 dias após o início da quimioterapia. **Conclusão:** A LLC é uma patologia de grande heterogeneidade biológica e clínica, variando desde uma doença indolente até uma evolução agressiva e refratária a terapia padrão. O envolvimento pulmonar e do SNC pela LLC é raro e pode inferir um quadro clínico mais grave e possivelmente associado a mutações de pior prognóstico, porém mais estudos são necessários para estabelecimento dessa correlação. Por se tratar de sintomas respiratórios e neurológicos inespecíficos e comuns a outras complicações da doença, como infecções, estima-se que muitos casos de acometimento primário desses órgãos pela neoplasia sejam subdiagnosticados.

303. DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA CRÔNICA DE CÉLULAS B EM PACIENTE FEMININO

Marques LM, Nunes VM, Santos FWRD, Coutinho IF, Alves VM, Gabriel BN, Felix ECP, Petrola INS, Monte IG, Quezado GDD

Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A tricoleucemia ou leucemia de células pilosas (HCL) é uma doença linfoproliferativa crônica de células B maduras. Trata-se de uma doença rara, que corresponde a 2% das neoplasias linfoides e atinge o sangue periférico, a medula óssea e o baço, sendo mais prevalente em indivíduos do sexo masculino e tendo incidência máxima após os 45 anos. Estudos recentes sugerem a associação da patogênese da HCL a fatores ocupacionais, como a exposição a substâncias químicas, com expansão clonal de células B maduras neoplásicas que apresentam expressão restrita de cadeia leve da imunoglobulina e mutação do gene da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina. São comuns as citopenias e a ocorrência de complicações infecciosas relacionadas à neutropenia e à monocitopenia. Quanto à morfologia da doença, podem ocorrer células linfoides de tamanho médio a grande. O citoplasma é abundante, de contorno irregular, com numerosas vilosidades citoplasmáticas e, ocasionalmente, pode conter vacúolos ou inclusões. **Material e métodos:** Sobre a neoplasia em questão, realizamos relato de caso por meio da coleta de dados em prontuário levando em consideração exames complementares. **Resultados e discussão:** Paciente de 50 anos e que trabalhava como frentista, acompanhada em um hospital terciário de Fortaleza (CE), no ano de 2015, com o diagnóstico de tricoleucemia. A paciente chegou ao hospital apresentando quadro de mal-estar difuso, sudorese profusa sem febre, dor na coluna torácica com irradiação para arcos costais, principalmente à esquerda, sensação de parestesia em faixa no tórax esquerdo, associado a parestesia no membro inferior esquerdo e com perda ponderal de aproximadamente 7% do peso em 3 meses, sem anorexia. No exame físico, foi evidenciada hepatoesplenomegalia, achado que corrobora fortemente o diagnóstico dado. **Conclusão:** Sabe-se que a tricoleucemia é uma doença que exige maior evidência no âmbito científico. No seguinte estudo, discutimos sobre a HCL, visando disseminar o conhecimento sobre essa enfermidade e facilitando o reconhecimento médico dessa doença que, mesmo rara, deve ser mais bem estudada e compreendida.

304. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA PRECEDENDO SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVA CRÔNICA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Arce IL, Queiroz VC, Balbino AC, Vargas APML, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar caso de paciente com leucemia linfocítica crônica precedendo neoplasia mieloproliferativa crônica (NMPC) **Relato de caso:** Paciente de 72 anos, feminina, hipertensa e dislipidêmica. É encaminhada ao ambulatório de Hematologia por linfocitose persistente, as-

sintomática, em novembro de 2010. À época o exame físico era normal, Hb: 11,9 g/dL, HT: 37,6%, plaquetas: 246.000, 10.790 leucócitos (linfócitos 72% e neutrófilos 24%). A imunofenotipagem de sangue periférico revelou 58% de células linfoides B anômalas com coexpressão de CD5, CD19, CD20, CD22 de baixa intensidade, IgM de superfície de baixa intensidade e monoclonalidade lambda – escore de Matutes 5, consistente com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica (LLC). Mantida sob conduta expectante por seis anos, por tratar-se de paciente portadora de LLC Binet A. Em dezembro de 2015, evoluiu com fadiga, anemia, esplenomegalia e elevação de beta 2 microglobulina. FISH positivo para deleção do gene RB1 (del13q14.3) em 23% dos núcleos analisados. Instituído tratamento com rituximabe e clorambucil (RC) de janeiro a março de 2016, com resposta hematológica parcial. Em novembro de 2016, apresentou quadro de amigdalite, com mudança do leucograma: 17.150 leucócitos, 76% neutrófilos com desvio escalonado até mielócitos e 21% linfócitos. A infecção foi tratada com resolução, porém mantido quadro de leucocitose com neutrofilia. Assintomática, foi mantida em observação, até que, em abril de 2017, apresentou queixa de tontura. Exame físico persistia normal e o hemograma evidenciou leucocitose progressiva, 48.890 leucócitos (neutrófilos 87% com desvio até promielócitos e linfócitos 9%), Hb: 11,7 g/dL, 439.000 plaquetas. Foi aventada a hipótese de neoplasia mieloproliferativa crônica, e, na investigação, evidenciou-se mutação V617F para JAK-2, BCR-ABL negativo e cariótipo normal. Miograma: hiperplasia para a idade, com acentuada hiperplasia da série granulocítica com predomínio de formas maduras. A biópsia de medula óssea apresentou 100% de tecido hematopoietico acentuadamente hiperplasia nos setores granulocítico e megacariocítico, com megacariócitos grandes e hiperlobulados, o setor eritrocítico mostrou-se hipocelular, e havia aumento difuso da reticulina 2+/4+. Diagnóstico compatível com neoplasia mieloproliferativa crônica, Não Especificada. Nova imunofenotipagem de sangue periférico não identificou linfócitos B clonais. Optou-se por iniciar hidroxiureia 1 g/dia, com redução da leucometria e melhora clínica. **Discussão:** Descrevemos paciente com diagnóstico prévio de LLC e diagnóstico recente de NMPC com mutação JAK-2, associação rara, com apenas 28 casos relatados na literatura. A coexistência dessas duas desordens hematológicas clonais na mesma paciente questiona a possibilidade de que ambas possam ser derivadas da mesma célula pluripotente e também evidencia o maior risco de outras neoplasias em portadores de LLC. A positividade da mutação JAK-2 em indivíduos saudáveis é estimada em 1% e em portadores de NMPC varia entre 50-95%. A mutação JAK-2 é rara em malignidades linfoides, mas há relato de cinco casos. Sendo assim, faz-se necessário determinar se há algum papel dessa mutação na patogênese das neoplasias linfoides.

305. IMPACTO DAS DESMETILASES DE HISTONAS KDM4B E KDM4C SOBRE O PROGNÓSTICO DA LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA

Braga LF^a, Serejo TR^a, Araujo ARL^b, Neves FAR^a, Rego EM^c, Carvalho JL^d, Araujo FS^a

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

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

^d Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença neoplásica caracterizada pelo acúmulo de linfócitos B no sangue, medula e tecidos linfoides secundários, o que resulta em linfocitose, infiltração de células leucêmicas na medula, linfadenopatia e esplenomegalia. Apesar de possuir marcadores prognósticos definidos, como anormalidades cromossômicas específicas e expressão da proteína ZAP-70, a fisiopatologia da LLC é desconhecida. Atualmente, tem-se demonstrado a importância de alterações em mecanismos epigenéticos no desenvolvimento do câncer. Especificamente, alterações na família da desmetilase de histona KDM4 estão relacionadas ao surgimento e progressão do câncer de cólon, mama, gástrico, próstata e do meduloblastoma. **Objetivos:** No presente trabalho, investigamos o envolvimento das desmetilases da família KDM4 no desenvolvimento e na progressão da LLC. Determinamos o nível de expressão gênica de KDM4a, KDM4b e KDM4c em 59 casos de LLC por qPCR, estratificados segundo a expressão positiva ou negativa para ZAP-70 (cut-off 20%). Além disso, foi determinado o cariótipo dos pacientes com LLC por bandeamento-G. **Resultados:** É interessante, pois embora não tenhamos encontrado nenhuma associa-

ção entre ZAP-70 e expressão de KDM4a, os pacientes positivos para ZAP-70 apresentam menor expressão de KDM4b ($p = 0,009$) e KDM4c ($p = 0,01$), quando comparados aos pacientes negativos para ZAP-70. Quando classificamos as amostras de LLC de acordo com a expressão gênica de KDM, encontramos que a baixa expressão de KDM4b ($p = 0,0004$) e de KDM4c ($p = 0,01$) está relacionada ao acúmulo de células leucêmicas. Mais importante, a baixa expressão de KDM4b e KDM4c mostrou associação tanto à maior incidência de alterações citogenéticas preditivas de mau prognóstico ($p < 0,001$ e $p < 0,01$, respectivamente), como à presença de cariótipo complexo na LLC ($p < 0,0001$ e $p < 0,001$, respectivamente). **Conclusão:** Em conjunto, esses achados mostram que a menor expressão de KDM4b e KDM4c na LLC está associada à progressão da LLC, em que há expressão elevada de ZAP-70 e aquisição de cariótipo complexo. **Financiamento:** FAPDF/CNPQ.

306. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E SOBREVIDA DOS PACIENTES COM LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DA SANTA CASA DE SÃO PAULO

Cavalcante JN, Sousa VT, Fortier SC, Zing NPC, Fischer T, Siva GF, Negreiros ES, Giordano AMG, Chiattone CS, Rocha TMBS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Analisar o perfil epidemiológico e a sobrevida dos pacientes com Leucemia de Células Pilosas do serviço de Hematologia da Santa Casa de São Paulo. **Material e método:** Análise retrospectiva de prontuários dos pacientes com tricoleucemia do serviço da Santa Casa de São Paulo entre 1991 e 2016. **Resultados:** Foram analisados 30 prontuários de pacientes em acompanhamento no ambulatório de doenças linfoproliferativas crônicas, sendo 66,7% do sexo masculino e 33,3% do sexo feminino. A análise dos resultados revelou que a idade dos pacientes variava de 29 a 84 anos, com uma mediana de 57,5 anos. Como tratamento de 1ª linha, 26 (86,7%) pacientes receberam cladribina, três (10%) realizaram esplenectomia e apenas um foi submetido a radioterapia. A mediana para início do tratamento foi de 1 mês a partir do diagnóstico. Dos 30 pacientes analisados, 26,6% necessitaram de tratamento de 2ª linha (esplenectomia 13,3%, cladribina 10% e Interferon 3,3%), 13,3% e 6,6% receberam tratamentos de 3ª e 4ª linhas, respectivamente. Esses pacientes tiveram mediana de acompanhamento de 7 anos, com uma sobrevida global de 92,4%. Três pacientes foram a óbito, sendo apenas um óbito relacionado a tricoleucemia. **Discussão:** A leucemia de células pilosas ou tricoleucemia consiste em uma neoplasia rara, indolente, de pequenas células linfoides B maduras, com acometimento de sangue periférico, infiltração da medula óssea e baço. O perfil imunofenotípico das células leucêmicas estabelece o diagnóstico e consiste em positividade para CD19, CD20, CD11c, CD25, CD103 e CD123 e negatividade para CD27. Assim como neste estudo, acomete frequentemente o sexo masculino (4-5:1). A idade de aparecimento é, em média, 60 anos. Em nossa amostra, a mediana foi de 57,5 anos, próximo à literatura. As características clínicas, decorrentes principalmente da infiltração da medula óssea, são manifestações hemorrágicas, infecções bacterianas e sintomas relacionados a anemia. Esplenomegalia ocorre em 90% dos casos e hepatomegalia, em 35%. No diagnóstico, nem sempre é necessário tratamento, apenas para pacientes sintomáticos ou com citopenias significativas. Na Santa Casa de São Paulo, 23 pacientes iniciaram tratamento nos 4 primeiros meses do diagnóstico. A primeira linha de tratamento deve ser com análogos de purina (pentostatina ou cladribina), como observado neste estudo, em que a maioria dos pacientes, 26 (86,7%), recebeu cladribina. O tratamento não tem intenção curativa, porém tempo de sobrevida livre de progressão muito prolongada. De acordo com os estudos, as taxas de sobrevida global variam de 80 a 90% com pentostatina em 10 anos e 97% com cladribina em 9 anos. Neste estudo, os pacientes foram acompanhados por 7 anos, com sobrevida global de 92,4%, semelhante à literatura. A recaída ocorre em 30-40% dos pacientes após 5-10 anos de seguimento. Cerca de 26,6% dos nossos pacientes necessitaram de tratamento de 2ª linha. **Conclusão:** A leucemia de células pilosas manifesta em torno dos 55-60 anos, predomina no sexo masculino, o tratamento de primeira linha é com análogo de purina, e um acompanhamento a longo prazo é necessário para avaliar a resposta. Em nossa amostra, de 1991 até 2016, idade, sexo e sobrevida global, assim como a primeira linha de tratamento, corroboraram a literatura.

307. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES JOVENS (< 50 ANOS) COM LLC NA ISCMSP

Bombonati JF, Barbosa MHF, Freitas AFV, Fortier SC, Siva GF, Negreiros ES, Fisher T, Zing NPC, Chiattonne CS, Rocha TMBS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes jovens (< 50 anos) portadores de leucemia linfocítica crônica (LLC) acompanhados na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Material e métodos:** Trabalho retrospectivo, realizado após coleta de dados de prontuário médico dos pacientes portadores de LLC (diagnóstico por imunofenotipagem do sangue periférico, diagnosticados em nosso serviço no período de 1992 a 2017. Foram incluídos todos aqueles com idade entre 18 e 50 anos para análise dos dados. **Resultados:** A coorte totalizou 21 casos em um total de 296 (7%), com idade mediana de 46 anos (34-50 anos), dos quais nove (42,9%) eram do gênero feminino. Segundo os critérios de estratificação de Binet, dez (47,6%) pacientes eram estágio A, assintomáticos no diagnóstico, e cinco pacientes (23%) eram estágio C. Com relação aos fatores de risco associados, apenas um paciente apresentava beta 2 microglobulinemia (B2M) acima de 3,5 mg/dL, 12 (57,1%) apresentavam Teste da Anticorrelutina Direto (TAD) positivo, e nenhum caso de hipoalbuminemia foi evidenciado. Ao longo do seguimento, foi indicado tratamento para 17 pacientes (80%), dos quais sete foram submetidos ao teste de FISH (disponível após 2011). Dentre as alterações citogenéticas evidenciadas, a del17p foi a mais prevalente (3; 42,8%), seguida pela del11q e del13q (2; 28,5%), e trissomia do 12 estava presente em apenas um caso. **Discussão e conclusão:** Classicamente a LLC acomete pacientes idosos, acima de 60 anos, sendo rara sua incidência em adultos jovens (< 50 anos), correspondendo a menos de 10% dos casos. O perfil dos pacientes jovens geralmente se distingue dos mais idosos por ter apresentação clínica mais agressiva, pior perfil molecular, mais comumente relacionado a história familiar de doença e curso clínico mais agressivo. Assim como em outros estudos, independente da faixa etária, o gênero masculino é o mais prevalente. Pacientes mais jovens desta coorte foram mais tratados que a coorte em geral (55%), e a pequena amostra de pacientes com FISH testada teve alta prevalência de del 17p, em acordo com a literatura que revela pior perfil molecular nesse grupo de pacientes.

308. INCIDÊNCIA DE ALTERAÇÃO DA DEL17P PELO FISH NOS PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA NA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO

Serafim KS, Fortier SC, Pinho IC, Franco BT, Negreiros ES, Siva GF, Fisher T, Zing NPC, Chiattonne CS, Rocha TMBS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever a incidência de del17p pelo FISH nos pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (LLC) em acompanhamento na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Métodos:** Revisão de prontuários e exames FISH (hibridização *in situ* fluorescente) de 84 pacientes com diagnóstico de LLC em acompanhamento na Santa Casa de São Paulo no período de 1992 a 2017. **Resultados:** Dos 84 pacientes avaliados, foram levantados 101 FISH realizados nas diversas fases do acompanhamento. Em 71 pacientes, o exame foi realizado apenas uma vez, 11 pacientes apresentavam dois exames FISH e dois pacientes tiveram três exames FISH. Dentre os que realizaram apenas uma avaliação citogenética, 22% (n = 16) apresentaram del17p e, em 14% (n = 10), essa alteração foi encontrada em mais de 20% das células analisadas. Já entre os pacientes que realizaram dois FISH, 18% tinham mutação del17p pré-tratamento. No segundo exame desse grupo (n = 11), a mutação do del17p foi encontrada em dois pacientes após o tratamento: em um paciente, já havia a mutação em mais de 20% das células analisadas, que se manteve no segundo exame, e, no outro caso, o primeiro FISH não apresentava alteração, havendo, portanto, ganho dessa alteração. Quando avaliado o grupo que realizou três exames FISH, apenas um caso apresentou essa mutação na fase pré-tratamento e a perdeu nas avaliações citogenéticas posteriores. **Discussão:** A mutação do TP53 é relativamente infrequente nos pacientes com LLC, variando de 5 a 15% dos casos no diagnóstico, mas seu impacto sobre a sobrevida e pior res-

posta ao tratamento convencional quimioterápico são bem estabelecidos. O impacto clínico decorrente da mutação do gene TP53/del17p estava limitado ao encontro de alterações em mais de 20% das células com LLC, porém estudos recentes têm demonstrado que mesmo a detecção de pequenos clones dessa mutação já aponta para doença mais agressiva, refratária a tratamentos quimioterápicos convencionais e de pior prognóstico. Em nossa coorte de 84 pacientes avaliados, 23% apresentaram del17p, representando 6% dos pacientes com diagnóstico de LLC (n = 294) em acompanhamento no serviço. **Conclusão:** A detecção da del17p em nossa amostra foi semelhante à citada na literatura. A coorte pequena de pacientes não permitiu avaliar ganhos dessa alteração em pacientes com recidiva que tiveram indicação de linhas de tratamento subsequentes. A perda dessa expressão em recidivas, descrita nessa coorte, deve ser mais bem analisada e estudada em coortes subsequentes e maiores (avaliar se pequenos clones possuem impacto prognóstico semelhante a clones maiores).

309. LOW-DOSE ALEMTUZUMAB FOR RELAPSED OR REFRACTORY CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: A SINGLE CENTER EXPERIENCE

Marques FM, Lacerda MP, Vieira ACK, Goncalves JMM, Guedes NR, Pereira AD, Fonsêca ARBM, Goncalves MV, Yamamoto M, Rodrigues CA

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Relapsed or refractory CLL patients have poor outcomes, especially in the presence of del(17p). Until recently, alemtuzumab was one of few treatment options available for fludarabine-refractory or del(17p) patients, usually as a bridging therapy to allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation (HSCT) in eligible patients. Hematologic toxicities, CMV reactivation and other infections are the major concerns with alemtuzumab, particularly in elderly or frail patients. Novel agents, such as ibrutinib and venetoclax, have yielded promising results for relapsed or refractory CLL. However, access to these therapies in low- and middle-income countries is lacking, and the clinical use of alemtuzumab, available through a compassionate use program, may still be valuable in these circumstances. **Objective:** To evaluate the feasibility, safety and efficacy of low-dose alemtuzumab in relapsed or refractory CLL. **Patients and methods:** We evaluated nine consecutive patients who received alemtuzumab for relapsed or refractory CLL between 2009 and 2016. After dose escalation, alemtuzumab 30 mg was administered subcutaneously once a week for up to 12 weeks. Five patients were male (56%), and median age was 75 years (50-89). FISH was performed in six patients before alemtuzumab, and only one patient had del(17p). Median time from diagnosis to alemtuzumab treatment was 58 months (35-171). Five patients had previous exposure to fludarabine, eight to chlorambucil, and three to rituximab. Overall response rate at three months was 100%, two patients with complete response and seven with partial response. Neutropenia was observed in seven patients and severe neutropenia in two. Cytomegalovirus reactivation occurred in two patients, and only one patient had an infectious event (pneumonia) requiring hospitalization. One patient underwent allogeneic HSCT after alemtuzumab therapy. Three patients relapsed, at a median of 12 months after alemtuzumab treatment (range: 3-13). One has received supportive care, one received compassionate use of ibrutinib and is in complete remission, and one received compassionate use of venetoclax and is also in complete remission. Median follow-up time was 23 months (range: 7-99). Median overall survival was 28 months (64% at two years), and median progression-free survival was 13 months (27% at two years). Three patients died due to infectious complications: one from cholangitis, seven months after alemtuzumab discontinuation; one from pneumonia, two years after discontinuation; one from pulmonary aspergillosis, four months after discontinuation and two months after allogeneic HSCT. One patient died from pancreatic cancer. **Discussion:** Different doses and schedules of alemtuzumab have been evaluated in relapsed-refractory CLL patients. Considering our heavily pretreated and often frail patient population, in addition to social and health system access inequalities, a 30 mg once-weekly, up to 12-weeks protocol was developed to reduce hematological toxicity and risk of infection. In this group of patients, we have observed a favorable safety profile. Efficacy was comparable to previous studies for relapsed-refractory CLL in this series of patients mostly without high-risk cytogenetic abnormalities. **Conclusion:** Low-

dose alemtuzumab is a feasible option for relapsed or refractory CLL patients, particularly for those with restricted access to novel agents.

310. AVALIAÇÃO DA TAXA DE COMORBIDADES CUMULATIVAS EM PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA AUXILIANDO NA DECISÃO TERAPÊUTICA

Cliquet MG^a, Pugliesi TB^a, Corvelloni L^a, Campos FM^a, Santos EAD^b

^a Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), Sorocaba, SP, Brasil

Objetivo: A leucemia linfóide crônica (LLC) é a mais comum entre o conjunto de desordens hematoproliferativas, e agentes alquilantes têm sido seu tratamento de escolha há muitos anos. Embora se reconheça que os tratamentos agressivos alcancem melhores taxas de resposta, eles geralmente são mal tolerados pelos pacientes mais idosos e/ou não aptos ("unfit"), levando à origem ou ao agravamento de comorbidades pessoais. Assim, o objetivo do trabalho foi avaliar as comorbidades cumulativas em pacientes em tratamento para LLC no ambulatório de Hematologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), auxiliando na decisão terapêutica mais adequada. **Materiais e métodos:** Análise de prontuário por meio de ficha de coleta de dados e aplicação de três questionários com reconhecimento internacional, que avaliam o índice de comorbidades em pacientes oncológicos ou geriátricos, sendo eles: *Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics* (CIRS-G – Escala de Classificação para Doenças Cumulativas para Geriatria), *Karnofsky Performance Status Scale* (Escala de Desempenho de Karnofsky) e *Eastern Cooperative Oncology Group's Performance Status Rating* (ECOG-PSR – Avaliação de Desempenho do Grupo Cooperativo Oriental de Oncologia). **Resultados:** A amostra foi composta por 45 pacientes, com maioria de homens, caucasianos e com idade média superior aos 60 anos. As comorbidades mais frequentes foram HAS, DM, neoplasias e cardiopatias. Segundo a escala CIRS-G, aproximadamente 52% da amostra foi classificada como apta ("fit") e 48%, unfit. Em ambos os grupos, a maioria dos pacientes foi mantida em tratamento expectante, sendo apenas 12,9% submetidos ao tratamento convencional (agressivo). Nas escalas de performance ECOG e Karnofsky, 71% dos pacientes foram classificados com nenhuma ou pouca dificuldade de realização de atividades diárias, estando a maioria deles em tratamento expectante ou brando. Grande parte dos entrevistados não teve suas atividades cotidianas agravadas, sendo a maioria pacientes em tratamento expectante. **Discussão:** Os resultados se relacionam extensamente com os registros da literatura atual, apesar da amostra comparativamente menor. A sobrevida média de pacientes com LLC varia de acordo com o estágio da doença e decresce de A a C. Estudos mostram que, em média, pacientes que apresentam uma ou duas comorbidades têm expectativa de vida reduzida em 0,75 anos por comorbidade. Essa média cresce à medida que se somam outras comorbidades, sendo a média de redução de expectativa de vida, entre três e cinco comorbidades concomitantes, igual a 4,9 anos por comorbidade. As comorbidades aumentam após o tratamento, ressaltando-se o aumento da incidência das doenças crônicas sistêmicas. **Conclusão:** Visto que a LLC é uma doença com evolução geralmente indolente e arrastada, o modo de tratamento deve ser cuidadosamente escolhido, pois o tratamento agressivo contribui para a queda da qualidade de vida em um indivíduo com expectativa de vida já reduzida. Os dados são condizentes com a realidade dos pacientes e com as comorbidades cumulativas durante o tratamento e podem auxiliar na decisão terapêutica mais adequada, com impacto positivo sobre a qualidade de vida e a evolução do tratamento dos pacientes com LLC.

311. ANÁLISE DOS DESFECHOS DE 21 CASOS DE TRICOCITOLEUCEMIA TRATADOS EM CENTRO ÚNICO

Seiwald MCN, Vieira ACK, Pereira AD, Fonseca ARBM, Marques FM, Lacerda MP, Guedes NR, Gonçalves MV, Yamamoto M, Rodrigues CA

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Tricocitoleucemia (*hairy cell leukemia* – HCL) é uma doença clonal rara, indolente de células B. O tratamento consiste em análogos de purinas, como a cladribina. A resposta completa pode ser alcançada em 80 a 85%. Cerca de 90% têm sobrevida global estimada em 10 anos. A cladribina pode ser administrada por via endovenosa (EV) ou subcutânea

(SC), sendo o principal evento adverso a neutropenia febril. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de 21 pacientes consecutivos com diagnóstico de HCL no período de julho de 1998 a julho de 2017 em centro único. **Resultados:** Foram analisados 21 pacientes. Destes, 19 tiveram diagnóstico de HCL forma clássica e dois, forma variante. 15 (71%) eram do sexo masculino. A idade mediana no diagnóstico era de 51 anos (variação de 44 a 77). Foi observada esplenomegalia em 15 pacientes (79%) e hepatomegalia em três (16%). Dos 21 analisados, 19 foram tratados, um permanece em conduta expectante e um, recém-diagnosticado, aguarda tratamento. A mediana do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 41 dias (variação de 0 a 221 dias). O tratamento de primeira linha foi cladribina em 15 pacientes (79%) e esplenectomia em quatro (21%). A última esplenectomia realizada em primeira linha foi em 2006. Dois pacientes receberam cladribina como segunda linha após esplenectomia. Dos 17 tratados com cladribina, oito (47%) receberam por via SC. A taxa de resposta global com cladribina em primeira linha foi de 93%: 73% atingiram RC e 20%, resposta parcial (RP). Não houve diferença de taxa de resposta entre a via SC e EV. A mediana de seguimento foi de 36 meses, variando de 1 a 220 meses. A sobrevida global foi de 92% em 36 meses. Houve necessidade de tratamento de segunda linha em três dos 19 pacientes tratados (16%), após uma mediana de tempo de 11 meses (variação: 3-33). Dois pacientes faleceram, sendo um relacionado a doença primariamente refratária, após três linhas de terapia, e o outro por causa infecciosa após recaída não tratada. **Discussão:** A mediana de idade da nossa série foi de 51 anos, e a incidência foi maior no sexo masculino (71%), dados compatíveis com a literatura. Todos, exceto um, necessitaram de terapia logo após o diagnóstico, porém a maioria não a realizou imediatamente devido à dificuldade de acesso a medicações no serviço público. A partir de 2006, não mais realizamos esplenectomia em nosso serviço, e a cladribina tornou-se a terapia de escolha. Tivemos 93% de resposta em pacientes que a utilizaram como droga em primeira linha. A única paciente refratária à terapia apresentava HCL variante, que, como já descrito, cursa com pior resposta e com refratariedade. A partir de 2012, temos utilizado a cladribina por via SC, ambulatorialmente, com resposta em todos os casos e perfil de toxicidade semelhante à aplicação EV. **Conclusão:** Nossos dados corroboram a natureza indolente e de bom prognóstico da tricocitoleucemia, especialmente quando tratada com análogos de purina. A cladribina pode ser administrada com segurança e eficácia por via SC, ambulatorialmente, reduzindo os custos e os riscos para o paciente.

312. PERFIL DE EXPRESSÃO DE MIR-15A E DE MIR-16-1 EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

Braga TV, Evangelista FCG, Santiago MG, Ferrão ALM, Araujo SSS, Ribeiro GN, Carvalho MDG, Sabino AP

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

O presente estudo teve como objetivo avaliar o perfil de expressão dos microRNAs miR-15a e miR-16-1 em pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) e comparar com o estadiamento clínico dos pacientes e controles. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), conforme parecer 34778. A população de estudo compreendeu 43 pacientes com LLC atendidos pelo ambulatório do Hospital das Clínicas da UFMG, sendo 27 pacientes Binet A e 16 pacientes Binet B+C. O grupo controle foi composto por 15 indivíduos. O RNA foi extraído imediatamente após coleta de amostra de sangue em tubo contendo EDTA e posteriormente convertido em cDNA (TaqMan® Micro RNA Reverse Transcription Applied Biosystems). A PCR em tempo real foi empregada para quantificação relativa dos genes miR-15a e miR-16-1, utilizando-se o kit TaqMan® microRNA assays Human (Applied Biosystems). A quantificação de cada amostra foi realizada em duplicata, e o método utilizado foi o de comparação de $\Delta\Delta CT$. Curva padrão para testar a eficiência e amplificação foi realizada com o gene endógeno RNU-48 em diluições seriadas. A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA, seguida dos testes de comparação múltipla. A média da expressão de miR-15a foi 0,0610 para o grupo Binet A, 0,113 para o grupo Binet B+C e 3,320 para o grupo controle. Diferenças significativas foram observadas ($p < 0,001$) na comparação entre os grupos Binet A e o grupo controle e entre o grupo Binet B+C e o grupo controle. A média da expressão de miR-16-1 foi 0,0700 para o grupo Binet A, 0,0740 para o grupo Binet B+C e 0,955 para o grupo controle. Diferenças significativas foram observadas ($p < 0,001$) na comparação entre os grupos Binet A e

o grupo controle e entre o grupo Binet B+C e o grupo controle. Entre pacientes estudados foi observada expressão reduzida de miR-15a e miR-16-1 quando comparado ao grupo controle. Os genes miR-15a e miR-16-1 atuam como supressores de tumor e são expressos em níveis elevados em linfócitos normais; já em linfócitos de pacientes com LLC, o perfil encontrado foi a redução na expressão desses microRNAs. Ao comparar os grupos de pacientes com LLC, o grupo Binet A apresentou menor expressão de miR-15a que o grupo Binet B+C. Esse achado está de acordo com observações anteriores, que sugerem que a menor expressão de miR-15-1 e miR-16-1 é a alteração genética mais frequente no grupo de pacientes com LLC indolente, ou seja, em pacientes do grupo de menor risco (Binet A). Em pacientes com deleção de 13q, a redução de miR-15a e miR-16-1 desloca o equilíbrio para níveis mais altos de Bcl-2, molécula anti-apoptótica, e também níveis mais altos de p53, que tem características pró-apoptóticas. Consequentemente, o número de células apoptóticas diminui devido a um alto nível de Bcl-2, mas a via intacta p53 mantém o crescimento tumoral relativamente baixo. Em outras palavras, a redução do miR-15a e do miR-16-1, se, por um lado, reduz a apoptose por meio do Bcl-2, por outro, reduz o crescimento do tumor por meio da p53. O perfil encontrado nos pacientes avaliados foi a redução na expressão miR-15a e miR-16-1, apresentando o grupo Binet A menor expressão quando comparado ao grupo Binet B+C, sugerindo que essa alteração está associada à LLC indolente. **Suporte:** CNPq, CAPES, FAPEMIG, PRPq-UFMG.

313. PAPEL DO ROR1 NA CLASSIFICAÇÃO DE NEOPLASIAS LINFÓIDES B MADURAS POR CITOMETRIA DE FLUXO

Barroso RS^a, Sousa FA^a, Correia RP^a, Bento LC^a, Alexandre AM^a, Vaz AC^a, Schimidell D^a, Pedro EC^a, Porto EFM^a, Mendes CEA^a, Bacal NS^{a,b}

^a Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^b Centro de Hematologia de São Paulo (CHSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar a expressão antigênica do ROR1 por citometria de fluxo e seu papel na classificação e diferenciação das neoplasias linfóides B maduras. **Material e métodos:** No período de fevereiro a junho de 2017, foram analisadas 55 amostras com suspeita clínica de neoplasias linfóides B maduras, sendo 31 de medula óssea, 24 de sangue periférico, seis linfonodos e duas punções aspirativas de linfonodos. As amostras foram avaliadas pelo método de imunofenotipagem por citometria de fluxo por meio do equipamento Navios Flow Cytometer (3-lasers e 10-cores, Beckman Coulter – BC) e software de análise Kaluza (BC). Os marcadores imunofenotípicos estudados foram: CD5, CD10, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD23, CD25, CD38, CD43, CD45, CD79b, CD81, CD103, CD123, CD200, FMC-7, kappa, lambda, IgM, IgG, IgD e ROR1. Para a conclusão diagnóstica, os dados da imunofenotipagem foram associados a outros dados clínico-laboratoriais quando disponíveis, como morfologia e anatomia patológica. Para a estatística, foi utilizada análise de variância (ANOVA) com nível de significância de 5%. **Resultados:** A expressão antigênica de ROR1 foi positiva em: 100% dos casos (19/19) de leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico de pequenas células (LLC/LPC), 52,9% dos casos (9/17) de linfoma não Hodgkin B (LNH-B), 83,3% dos casos (5/6) de Hairy Cell Leukemia (HCL), e nos casos únicos de linfoma do manto (LM) e LLC atípica. A expressão antigênica de ROR1 foi negativa em todos os casos de linfoma de Burkitt, doença linfoproliferativa B madura, linfoma difuso de grandes células B (LDGC), linfoma esplênico, linfoma folicular, e linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström. Entre os casos positivos, a média de intensidade de fluorescência do ROR1 foi capaz de diferenciar estatisticamente LLC x HCL e LLC x LNH-B, com $p < 0,05$. A análise estatística ficou prejudicada na comparação de LLC x LM e LLC x LLC atípica devido ao pouco número de casos. **Discussão:** O ROR1 foi expresso em diferentes neoplasias linfóides B e o poder de discriminação do ROR1 aumenta quando associado a outros marcadores, principalmente a expressão de CD5, CD20, CD43 e CD200, sendo que todos os casos de LLC foram positivos para esses marcadores com fraca expressão de CD20 e moderada/forte expressão de CD43 e CD200. **Conclusão:** O ROR1 é um marcador com alto poder de discriminação de células linfóides B maduras anômalas e fortemente expresso em LLC/LPC, que, quando em conjunto com CD5, CD43, CD81 e CD200, mostra-se útil no diagnóstico diferencial das neoplasias linfóides B maduras, auxiliando no monitoramento terapêutico por meio do aumento da especificidade da pesquisa doença residual mínima de LLC/LPC.

314. AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DE ANGIOPOIETINA 2 (ANG-2) EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC) ATENDIDOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

Braga TV, Evangelista FCG, Santiago MG, Ferrão ALM, Araujo SSS, Ribeiro GN, Carvalho MDG, Sabino AP

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

A angiogênese nos processos patológicos é essencial para a expansão de tumores sólidos. Evidências também indicam a existência de alterações na angiogênese em doenças malignas hematológicas, incluindo a leucemia linfocítica crônica (LLC). O presente trabalho teve como objetivo avaliar o perfil da expressão de Ang-2 em pacientes com LLC e comparar como estadiamento clínico dos pacientes e grupo controle. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), conforme parecer 34778. A população de estudo compreendeu 43 pacientes com LLC atendidos pelo ambulatório do Hospital das Clínicas da UFMG, sendo 27 pacientes Binet A e 16 pacientes Binet B+C. O grupo controle foi composto por 15 indivíduos. O RNA foi extraído imediatamente após a coleta de amostra de sangue em tubo contendo EDTA e posteriormente convertido em cDNA utilizando-se o kit High-Capacity cDNA Reverse Transcription (Applied Biosystems). A PCR em tempo real foi empregada para quantificação relativa do gene Ang-2, utilizando-se o kit Taqman (Applied Biosystems®). A quantificação de cada amostra foi realizada em duplicata, e o método utilizado foi o de comparação de $\Delta\Delta CT$. Curva padrão para testar a eficiência e amplificação foi realizada com o gene endógeno GAPDH em diluições seriadas. A análise estatística foi realizada utilizando ANOVA, seguida pelos testes de comparação múltipla. A mediana da expressão de Ang-2 foi 0,503 para grupo Binet A, 0,030 para o grupo Binet B+C e 0,290 para o grupo controle. Diferenças significativas foram observadas ($p < 0,001$) na comparação entre o grupo Binet A e o grupo Binet B+C e entre o grupo Binet B+C e o grupo controle. Foi demonstrado, *in vitro*, que células de LLC são capazes de aumentar a secreção de Ang-2 quando submetidas à condição de hipóxia, e os pacientes classificados como Binet B ou C geralmente apresentam expressão de Ang-2 maior que os pacientes em Binet A. No entanto, neste estudo ocorreu associação inversa entre os níveis de expressão de Ang-2 e a gravidade da doença, já que o grupo de pacientes com alto risco (Binet B+C) obtiveram uma mediana menor de expressão gênica. A molécula Ang-2 ativa células endoteliais que produzem VEGF (fator de crescimento vascular), aumentando a proliferação e migração de células endoteliais, estimulando o surgimento de novos vasos sanguíneos, quando avaliados tumores sólidos. Neste estudo preliminar, o perfil encontrado nos pacientes avaliados foi a expressão menor de Ang-2 no grupo Binet B+C, quando comparado aos demais grupos. Mais estudos são necessários para corroborar os achados e sua correlação com a LLC. **Suporte:** CNPq, CAPES, FAPEMIG, PRPq-UFMG.

315. ANÁLISE DE ACGH EM PORTADORES DE LLC REVELA NOVAS ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS NÃO DETECTADAS PELA TÉCNICA DE HIBRIDIZAÇÃO FLUORESCENTE IN SITU (FISH)

Martinelli CMS, Colleta SJ, Silva MFZ, Santos SPD, Castro NS

Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é caracterizada por uma anormalidade nas células maduras da linhagem linfóide. As alterações mais comuns avaliadas por hibridização fluorescente *in situ* (FISH) são trissomia do cromossomo 12 e deleções de 11q22 (ATM), 13q14 e 17p13. O pequeno número de células leucêmicas em divisão ou a ausência de células em metáfases prejudica o uso da citogenética clássica em LLC, sendo o FISH a técnica citogenética mais adequada para o estudo dessas alterações. Embora o FISH possa apresentar vantagens sobre a citogenética convencional em LLC, sua utilidade no diagnóstico também é limitada, pois somente as anormalidades específicas das sondas podem ser detectadas. Nesse sentido, a hibridização genômica comparativa por microarranjo (aCGH) permite avaliar perdas e ganhos de DNA do genoma inteiro e tem se mostrado um teste sensível que permite a detecção de novas alterações que podem apresentar um potencial patogênico. **Objetivos:** Realizar o aCGH em três amostras de pacientes do sexo masculino portadores de LLC, caracterizar as alterações citogenômicas e associar as técnicas de citogenética molecular aCGH e FISH à clínica e resistência ao tratamento

desses pacientes. **Material e métodos:** Após o isolamento do DNA das amostras de sangue periférico de LLC, a técnica de aCGH foi realizada em lâmina Agilent Technologies, plataforma 8 x 60k, e comparadas com os resultados de FISH. **Resultados:** O paciente 1, atualmente em primeira linha de tratamento, apresentou a trissomia do cromossomo 12 pela técnica de FISH e alterações adicionais. Além da trissomia do cromossomo 12, foram vistas pela técnica de aCGH como ganho de 7p12.1. Para o paciente 2, em 3ª linha de tratamento, as alterações del11q22.3 e del13q14 foram detectadas por ambas as técnicas, porém o aCGH detectou ganho na região 7p12.1. O terceiro paciente, resistente ao tratamento, já em 5ª linha e evolução para Síndrome de Richter, teve a trissomia do 12 detectada pelo FISH e aCGH e ganhos em 1q23.3 e 7p12.1 e deleções em 14q32.31 e 17q12.2 detectados por aCGH. **Discussão:** A técnica de aCGH (plataforma 8 x 60k, Agilent) detectou alterações no número de cópias de algumas sequências candidatas relacionadas a genes potencialmente patogênicos relacionados à proliferação celular ou leucemias e anemias, como EGFR(7p12.1), PBX1(1q23.3), AMN (14q32.31) e NF1 (17q12.2). O maior número de alterações entre ganhos e perdas foi detectado no portador de LLC com maior resistência ao tratamento. **Conclusão:** Os resultados mostram que a análise de aCGH é capaz de detectar aberrações conhecidas e novas alterações que, futuramente, podem se tornar importantes preditores de prognóstico ou alvos de tratamento para essa doença.

316. ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS DE 24 CASOS CONSECUTIVOS DE TRICOCITOLEUCEMIA

Vieira ACK, Seiwald MCN, Fosenca ARBM, Pereira AD, Lacerda MP, Guedes NR, Gonçalves JMM, Gonçalves MV, Yamamoto M, Rodrigues CA

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Tricocitoleucemia (*hairy cell leukemia* – HCL) é uma doença linfoproliferativa B rara e geralmente indolente, caracterizada pela presença de citopenias, notadamente monocitopenia, relacionadas à infiltração de células clonais na medula, proliferação reticulínica e supressão da hematopoese. Para o diagnóstico, o perfil imunofenotípico das células leucêmicas é fundamental. O imunofenótipo característico da forma clássica da doença é a co-expressão de CD19, CD20, CD11c, CD25, CD103, CD123, associada a restrição kappa ou lambda. Expressam ainda CD200 positivo de forte intensidade e LAIR1. Na forma variante, geralmente não ocorre a expressão de CD25 e CD123 e geralmente não há monocitopenia. No entanto, variações na expressão imunofenotípica podem gerar confusão diagnóstica, como ausência de algum marcador típico ou presença de marcadores classicamente associados a outras doenças, como o CD10 – típico do folicular e difuso – ou CD5 – característico da LLC e do linfoma do manto. **Objetivo:** Descrever as características diagnósticas de uma série de casos de HCL. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de pacientes com diagnóstico de HCL no período de julho de 1998 a julho de 2017 em centro único. **Resultados:** Foi observada esplenomegalia em 20 pacientes (84%) e pancitopenia em 47% dos casos no diagnóstico, com os seguintes valores medianos: hemoglobina 10,4 g/dL (variação: 5,6-16,6), leucócitos $3,39 \times 10^9/L$ (7-11,3), neutrófilos de $0,78 \times 10^9/L$ (0-2,5), plaquetas $117 \times 10^9/L$ (23-169). Todos os pacientes apresentavam monocitopenia no diagnóstico. Dos 24 pacientes analisados, em três pacientes o diagnóstico foi realizado apenas por biópsia de medula óssea, e em 21 (88%), pela imunofenotipagem (oito de sangue periférico, 11 de medula óssea e dois de ambos), sendo que desses 21 pacientes, 16 (76%) também foram submetidos a biópsia de medula óssea, mostrando a infiltração linfocitária e fibrose reticulínica em 95% dos casos. Vinte e dois pacientes preenchem critério de HCL forma clássica e dois, da forma variante. A imunofenotipagem dos casos diagnosticados como HCL forma clássica, revelou positividade para CD20, CD11c e CD19. CD25 foi positivo em 18/18 dos casos, CD22 em 12/12, CD200 em 8/8 e CD123 em 9/9. CD10 foi positivo em 5/17 e houve expressão parcial de CD5 em um dos casos. Com relação aos dois casos da forma variante, houve positividade para CD19, CD20 e CD11c, sendo um deles CD25 negativo e CD123 positivo, além de CD10 parcial, e o outro, CD25 positivo e CD123 negativo. **Discussão e conclusão:** Na presente série, pancitopenia e esplenomegalia foram as manifestações iniciais mais frequentes da HCL. A monocitopenia foi observada em todos os casos, sendo achado bastante sugestivo do diagnóstico da HCL clássica. A imunofenotipagem é um método eficaz, rápido e acessível para o diagnóstico de HCL, e o conhecimento do perfil imunofenotípico característi-

co e a classificação de suas formas são importantes, pois a forma variante costuma ser mais agressiva e apresentar um percentual de resposta menor ao tratamento.

317. AVALIAÇÃO DO GRAU DE RETICULOGÊNESE MEDULAR E CORRELAÇÃO COM CITOPENIA RELACIONADA AO TRATAMENTO NOS PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO – DADOS PRELIMINARES

Pinto IC, Franco BT, Siva GF, Paes RP, Batista RBP, Fortier SC, Chiattonne CS, Rocha TMBS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Presença de mielofibrose secundária em pacientes diagnosticados com LLC ocorre em torno de 20-30%. Kimura et al. sugerem que a secreção de IL-1alfa, secretado pelos linfócitos clonais, estimularia hiperplasia dos fibroblastos e, assim, o processo de fibrose medular. Já a mielofibrose primária associada a LLC é rara, com poucos relatos de casos descritos na literatura. **Objetivo:** Avaliar a presença de MF secundária em pacientes portadores de LLC acompanhados na Santa Casa de São Paulo em diferentes estágios evolutivos da doença e correlacionar com citopenias após início de tratamento. **Métodos:** Os dados para elaboração do projeto foram retirados dos prontuários médicos, os quais estão arquivados no SAME da mesma instituição. Foi realizada BMO, sob sedo-analgesia, como realizado de rotina em nosso serviço, e o material coletado foi avaliado pela equipe de patologia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. O projeto foi aprovado pela comissão de ética do hospital, e todos os pacientes assinaram TCLE antes do procedimento. **Resultados:** Foram realizadas BMO, todas pré-tratamento, de 17 pacientes. Mediana de idade de 61 anos; 59% (10/17) eram do sexo masculino; 53% realizaram ciclofosfamida + fludarabina; 29% realizaram clorambucil, um (6%) paciente realizou solumedrol e dois pacientes (12%) não chegaram a realizar tratamento até o momento. Dezesesseis pacientes apresentavam reticulogênese grau I, e um paciente, grau II pré-tratamento. Com relação a citopenias, 53% dos pacientes tiveram citopenia grau I e II durante tratamento e 47% citopenia grau III e IV. Dos pacientes que fizeram citopenia grau III e IV, todos menos um (utilizou clorambucil) haviam utilizado FC ou solumedrol altas doses. Com relação a citopenia grau I e II, 17% dos pacientes haviam realizado FC, e 25% dos pacientes realizado clorambucil. **Conclusão:** Nessa pequena amostra de pacientes, não houve nenhum caso de doente com reticulogênese grau III ou IV, não se podendo correlacionar grau de fibrose medular com citopenia após tratamento inicial. Estudo ainda em andamento. Nova análise será realizada após coleta do número total de pacientes planejado.

LEUCEMIAS AGUDAS

318. STATHMIN 1 IS HIGHLY EXPRESSED AND IS INHIBITED BY PACLITAXEL IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA CELLS

Machado-Neto JA, Alves APNR, Fernandes JC, Coelho-Silva JL, Scapim-Ribeiro R, Fenerich BA, Silva FB, Simões BP, Rego EM, Traina F

Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Stathmin 1 is a phosphoprotein that participates in microtubule dynamics, cell cycle progression and survival. Previously, our research group reported that Stathmin 1 is a proliferation marker for normal lymphocytes and that it is overexpressed in a small cohort of adult acute lymphoblastic leukemia patients. Notably, Stathmin 1 silencing reduced cell proliferation and clonogenicity in an ALL cell line, supporting a functional role for Stathmin 1 in leukemia phenotype. Recent studies have suggested that paclitaxel, a microtubule stabilizer drug, leads to Stathmin 1 serine 16 phosphorylation, which inhibits its microtubule destabilizing activity. The aim of the present study was to investigate

Stathmin 1 expression and its impact on clinical outcomes in an independent cohort of ALL patients, and to verify the effects of paclitaxel treatment on *Stathmin 1* phosphorylation and cell viability in ALL cell lines. **Materials and methods:** Bone marrow samples were collected from 22 healthy donors (median age 28 years [range 11–68]). Bone marrow or peripheral blood samples were collected from 45 ALL patients (median age 35 years [range 18–79]) at the time of diagnosis or relapse. The ethics committee of the institution approved this study. Gene expression was evaluated by qPCR. For functional assays, Jurkat (T-ALL) and Namalwa (B-ALL) cells were with graded concentrations of paclitaxel (0, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, and 20 nM) for 72 hours, and the IC_{50} was estimated by nonlinear regression analysis. Apoptosis was determined by annexin V/PI staining and flow cytometry. Protein expression and activation was evaluated by Western blot. For statistical analyses, Mann–Whitney test or Student's *t* test were used for measured factors, Fisher's exact test was used for categorical factors, Spearman test was used for correlation tests, and Cox regression analysis was used to estimate overall survival (OS), which was defined from time of sampling to date of death or last seen. A *P* value < 0.05 was considered statistically significant. **Results:** *Stathmin 1* transcripts were significantly higher in primary cells from ALL patients compared with healthy donors (median = 3.50 [minimum = 0.11 – maximum = 21.29] vs. 1.01 [0.01 – 2.62], *p* < 0.0001). High *Stathmin 1* expression was associated with lower age onset for ALL and *Stathmin 1* levels positively correlate with white blood cell (WBC) count (*r* = 0.48; *p* = 0.001, Spearman test). However, *Stathmin 1* expression did not impact on clinical outcomes of ALL patients. Age significantly affected OS of our cohort. Cell viability and apoptosis assays reveal that Jurkat and Namalwa cells present high sensibility to paclitaxel treatment (IC_{50} of 5 nM and 6.5 nM, respectively). Western blot analysis indicates that paclitaxel treatment strongly induces *Stathmin 1* phosphorylation at serine 16 site (an inhibitory site), α -tubulin acetylation (a microtubule stability marker) and caspase 3 cleavage (an apoptosis marker) in ALL cell lines. **Discussion and conclusion:** Our data confirm increased levels of *Stathmin 1* in an independent cohort of ALL patients. Paclitaxel promotes *Stathmin 1* phosphorylation at serine 16 site, microtubule stability and apoptosis in ALL cell lines. Taken together, these findings suggest that *Stathmin 1* plays a role in ALL biology and may be a potential target for this disease. **Supported by:** CNPq and FAPESP.

319. SARCOMA MIELOIDE EM COLO UTERINO: RELATO DE CASO

Moreira FMRA, Ferreira CAM, Colombo DA, Milito CB, Pequeno BEM

Faculdade de Medicina de Petrópolis (FMP), Petrópolis, RJ, Brasil

Introdução Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é um grupo de neoplasias hematológicas envolvendo precursores celulares mielóides. O Sarcoma Mieloide (SM) é definido como uma coleção blástica tecidual que pode preceder ou ocorrer de forma sincrônica à LMA. Pode ser encontrado com acometimento isolado, sendo os locais preferenciais ossos, linfonodos e órbitas. Em menos de 10% dos casos há acometimento de múltiplos locais anatómicos. Quando associado a doença medular ou sanguínea, há predomínio de envolvimento gengival e cutâneo. O acometimento do trato genital feminino é raro e, quando presente, acomete mais frequentemente ovários e útero, sendo o acometimento do colo uterino extremamente raro. O SM está presente em menos de 1% dos casos de LMA, e em 47% dos casos é diagnosticado como linfoma ou neoplasia indiferenciada. **Objetivo:** Relatar um caso raro de SM em colo uterino e parede vaginal em paciente portadora de LMA M1. **Método:** As informações foram obtidas por meio de coleta de dados de prontuário, exames laboratoriais e histopatológicos. **Descrição:** Mulher, 38 anos, apresenta quadro de metrorragia há 6 meses e astenia há 2 semanas; hipocorada 3+/4. O exame especular constatou lesão nodular eritematosa em lábio anterior de colo uterino e parede vaginal anterior. Ao toque, colo endurecido com lesão tumoral cervical. O hemograma de admissão na ginecologia evidenciou anemia, plaquetopenia e presença de 80% de células blásticas, com bastonetes de Auer, levando ao diagnóstico de LMA. A biópsia da lesão em colo de útero inicialmente revelou neoplasia indiferenciada. A imuno-histoquímica confirmou o diagnóstico de SM com mieloperoxidase, CD34 e CD117 (c-kit) positivos. A imuno-fenotipagem do sangue periférico classificou a LMA subtipo FAB M1, com positividade para mieloperoxidase, CD13, CD33, CD34, CD117 e HLA-DR. O cariótipo (bandeamento G) foi: 46,XX,del(2)(p11), der(21)t(8;21)(q22;q22). A presença da t(8;21) foi confirmada pelas técnicas de FISH e PCR. **Discussão:** A presença de lesão em cérvix uterina com invasão de estruturas adja-

centes em pacientes nessa idade sugere a presença de neoplasia cervical de alto grau e neoplasia cervical invasiva. Houve diagnóstico de LMA pela hematoscopia do sangue periférico e de SM pela biópsia da lesão uterina, que inicialmente teve diagnóstico de neoplasia indiferenciada. A peculiaridade deste caso é a apresentação atípica do SM como tumor de colo uterino extensivo à parede vaginal. Ademais, a maioria dos casos de SM com t(8;21) extramedular se associa à expressão de CD56, o que não foi observado no caso. A paciente recebeu diagnóstico de LMA M1, que não possui forte associação com SM. As variantes com componente monocítico são as mais associadas a SM, referindo a característica inerente aos monocitos de extravasar tecidos. **Conclusão:** O caso apresentado é raro pela localização infrequente do SM em colo uterino e parede vaginal. Outro fato atípico é a associação do SM com LMA M1 t(8;21) na ausência de CD56. O diagnóstico de SM é desafiador, principalmente quando a localização e o aspecto macroscópico sugerem outro tipo de lesão, e deve ser suspeitado quando se encontra um tumor morfológicamente imaturo na presença ou ausência de doença mielóide.

320. AVALIAÇÃO DO EFEITO CITOTÓXICO DA TIOSSEMICARBAZONA LAP17 EM LINHAGENS DE CÉLULAS DE LEUCEMIAS AGUDAS

Perondi DM, Jacques AV, Stefanos NM, Sens L, Nunes RJ, Silva MCS

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

As leucemias constituem um grupo heterogêneo de neoplasias malignas caracterizadas pela proliferação anormal de um clone de células hematopoéticas anormais com alterações na diferenciação, na maturação e na regulação da hematopoese. A transformação leucêmica pode ocorrer em diferentes fases da diferenciação de precursores linfóides ou mielóides, o que a caracteriza como uma doença heterogênea sob o aspecto biológico e morfológico. Dessa forma, as leucemias podem ser divididas em linfóides e mielóides e em agudas e crônicas, de acordo com a linhagem e estágio de maturação dos precursores afetados. A quimioterapia é o tratamento mais utilizado para leucemias, porém apresenta efeitos adversos severos, altas taxas de recidiva e resistência ao tratamento. Nesse contexto, um número crescente de trabalhos vem buscando substâncias biologicamente ativas de origem natural ou sintética que possam ser o princípio ativo de antineoplásicos com maior especificidade na indução de apoptose. Nessa linha, as tiossemicarbazonas vêm sendo descritas na literatura como promissores compostos antitumorais. **Objetivo:** Investigar o efeito citotóxico da tiossemicarbazona LAP17 em células de linhagem de leucemia mielóide aguda humana (K562) e leucemia linfóide aguda humana (Jurkat). **Método:** As células leucêmicas foram incubadas com o composto LAP17 (5-100 μ M) em 24, 48 e 72 horas, e a viabilidade celular foi avaliada pelo método do MTT. Além disso, o tipo de morte celular foi avaliado por microscopia após coloração com brometo de etídio (BE) e laranja de acridina (LA), por fragmentação do DNA em gel de agarose e marcação com anexina-V por citometria de fluxo. Com a finalidade de avaliar se o composto tem atividade hemolítica, foi realizado o teste de hemólise, e para avaliar se o efeito citotóxico de LAP17 é seletivo para células leucêmicas, foi analisado seu efeito sobre células mononucleadas de indivíduos saudáveis. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média de três experimentos diferentes. **Resultados:** A tiossemicarbazona LAP17 apresentou atividade citotóxica significativa nas células K562 e Jurkat dependente do tempo e da concentração, comparadas aos controles em tratamento. Os valores de CI_{50} foram 34,66 μ M $\pm$ 1,5 (24h), 25,45 μ M $\pm$ 1,5 (48h) e 14,88 μ M $\pm$ 1,2 (72h) para a célula K562 e 25,27 μ M $\pm$ 1,40 (24h), 18,60 μ M $\pm$ 1,10 (48h) e 9,09 μ M $\pm$ 0,89 (72h) para Jurkat. Na análise morfológica das células K562 e Jurkat tratadas com o composto, observou-se condensação da cromatina e formação de corpos apoptóticos. Na fragmentação de DNA, foi observado o “padrão em escada” indicativo de apoptose, e pela marcação com anexina V por citometria de fluxo, foi observado um aumento da expressão de anexina V de 28,80% $\pm$ 1,95 e 23,45% $\pm$ 4,83 em K562 e Jurkat, respectivamente, quando comparado com o controle. Além disso, LAP17 não apresentou citotoxicidade para células mononucleadas de indivíduos saudáveis e também não apresentou uma taxa de hemólise significativa. **Discussão:** Os resultados sugerem que LAP 17 possui atividade citotóxica sobre as células K562 e Jurkat, levando à morte celular por apoptose. **Conclusão:** A tiossemicarbazona LAP17 causa apoptose em células de linhagem de LA, porém mais experimentos serão necessários para a investigação do mecanismo de ação da mesma e para sugeri-la como um possível princípio ativo de um novo quimioterápico para LMA e LLA.

321. ESTUDO RETROSPECTIVO DA EPIDEMIOLOGIA E SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA SEGUIDOS EM SERVIÇO PÚBLICO DE HEMATOLOGIA

Neves DCF, Nonino A, Xavier FD, Reckziegel D

Hospital de Base do Distrito Federal (HDBF), Brasília, DF, Brasil

Introdução: O diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) representa emergência médica, com alta taxa de mortalidade precoce, principalmente por complicações hemorrágicas. A adesão a rotinas terapêuticas baseadas na correção dos distúrbios da hemostasia – por meio de suporte hemoterápico agressivo e início precoce do tratamento com Ácido Trans-Retinoico (ATRA) – reduz a mortalidade inicial, contribuindo para tornar a LPA na leucemia aguda de melhor prognóstico em adultos.

Objetivos: Determinar a epidemiologia, o perfil clínico e avaliar a sobrevida dos pacientes com diagnóstico de Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) seguidos em Hospital Público Terciário não-acadêmico. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, por meio de levantamento de prontuários de 27 pacientes com LPA PML-RARA positivo com diagnóstico e seguimento realizados na Unidade de Hematologia entre julho de 2012 e julho de 2016. Destes, foram obtidas as características clínicas, epidemiológicas, fatores prognósticos e sobrevida global (SG). Os grupos prognósticos foram definidos conforme critérios do Grupo PETHEMA (baixo risco: leucócitos abaixo de 10.000/mm³ e plaquetas acima de 40.000/mm³; alto risco: leucócitos acima de 10.000/mm³; risco intermediário: leucócitos abaixo de 10.000/mm³ e plaquetas abaixo de 40.000/mm³). Os óbitos foram classificados como precoces (até o 20º dia do diagnóstico) e tardio (após o 20º dia do diagnóstico). A análise estatística foi realizada nos softwares MedCalc e Excel. **Resultados:** Epidemiologia: 77,8% eram do sexo feminino e 88,9% dos pacientes tinham idade inferior a 60 anos. Houve 12 óbitos no período estudado, 8 dos quais precoces (três destes em menos de 48 horas) e quatro tardios. A SG em 40 meses foi de 85% nos pacientes de baixo risco, 75% nos pacientes de risco intermediário e 22% nos de alto risco. **Discussão:** A maioria dos pacientes adultos tinha menos de 60 anos de idade, o que está de acordo com a maioria dos estudos epidemiológicos em LPA. Ao contrário destes, em que a incidência não varia de acordo com o gênero, na nossa casuística mais de 3/4 dos casos ocorreram em mulheres. Observamos maior sobrevida entre os pacientes de risco baixo e intermediário (semelhante à descrita em estudos internacionais). Contudo, os desfechos de SG nos pacientes de alto risco são bastante inferiores. A maioria dos óbitos foi precoce. Tempo excessivamente longo entre os primeiros sinais/sintomas e o diagnóstico ou adesão inadequada a rotinas terapêuticas são hipóteses que devem ser exploradas na tentativa de explicar esses resultados. **Conclusão:** A alta mortalidade precoce apresentada por pacientes de alto risco sugere que este é o grupo de pacientes com maior necessidade de vigilância próxima e maior potencial de melhora de desfechos por meio da adesão estrita aos protocolos terapêuticos que preconizam suspeita diagnóstica precoce, início rápido de tratamento com ATRA e suporte hemoterápico agressivo.

322. CLINICAL OUTCOMES AMONG ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND HIGH RISK MYELODISPLASIC SYNDROME TREATED WITH LOW DOSE ARA-C

Américo AD, Madeira MIA, Pontes LLF, Rego EM

Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Introduction: The median age among patients diagnosed with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome is roughly 67 and 70 years, respectively. Due to comorbidities, a large fraction of patients older than 60 years of age do not receive intensive induction remission chemotherapy and receive palliative regimens, such as low-dose cytarabine (LODAC). **Objective:** To assess clinical variables that are related with improved outcomes in older patients who were treated for either acute myeloid leukemia or high-risk MDS in the Brazilian Public Health System with low dose cytarabine. **Methods:** We have accrued retrospective data from all AML and MDS cases among patients older than 60 years of age by the time of diagnosis and who received LODAC as part of their first-line treatment from 2012 to 2016. The cohort was evaluated for variables deemed important for AML/MDS diagnosis and prognostic assessment according to current ELN guidelines. Outcomes of interest were overall survival and progression-free

survival. This study was approved by the local ethics committee. **Results:** In five years, 39 patients matched the aforementioned inclusion criteria in a single institution, the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. The cohort's median age was 74 years; 58% of these patients were male, seven patients were diagnosed with high-risk MDS. Seven patients received '7+3' with variable daunorubicin doses (five received daunorubicin 45 mg per square meter, whilst the others received higher doses). The median leukocyte count at diagnosis was 8,000 cells/μL (IQR 2.5-22.9), and 18 patients were classified as high risk due to either cytogenetics (i.e. complex karyotype) or diagnosis (i.e. treatment-related AML). The median OS and PFS were 203 and 162 days respectively. Complete response — that is, a medullary blast count lower than 5% — was achieved in 20.5% patients in the entire cohort, but only in 8% of patients who received LODAC exclusively. Univariate Cox regression and log-rank test revealed that only male sex was related to improved overall survival ($p = 0.02$). A multivariate analysis was carried out using sex and baseline platelet count as variables, since they both showed at least a tendency towards significance; both were independently related to PFS with HR of 0.3 (0.11-0.85) ($p = 0.02$) for a platelet count above 100,000/μL, and HR of 0.32 (0.14-69) ($p = 0.003$) for male sex. **Conclusion:** Treatment with low dose cytarabine is associated with low cure rates and dismal prognosis among patients with AML. In this cohort, male sex and a higher platelet count at baseline were associated with better progression-free survival. We are currently aiming to expand our cohort by inviting other institutions with a similar experience to join and gather experience to our clinical data.

323. PROTEOMIC ANALYSIS OF BONE MARROW PLASMA FROM PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Rezende MA, Oliveira NCA, Corrêa S, Abdelhay E, Binato R

Laboratório de Células Estaminais, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological malignancy characterized by abnormal proliferation of myeloid cells, a decrease in apoptosis level and a blockage of cell differentiation. AML is largely heterogeneous, and many studies on leukemogenic processes have accumulated. The maintenance of the hematopoietic stem cell (SC) and the regulation of its self-renewal and differentiation *in vivo* depend on the “inductive microenvironment of hematopoiesis,” which is representative for signaling between SC and stroma through cytokines, chemokines and growth factors that interact with hematopoietic cells in the bone marrow (BM). In this context, the BM plasma may present a range of proteins that may be involved in this process. Therefore, the aim of this study was to evaluate the protein expression profile from BM plasma samples of AML patients and compare with BM plasma from healthy donors. For this, the BM samples were characterized by immunophenotyping using specific monoclonal antibodies that were organized in panels according to FAB criteria. Then, BM plasma were pulled out and treated with protease inhibitor. For proteomic analysis, the quantitative Label-free LC-MS was conducted in a Synapt HDMS (Waters) instrument using the nanoUPLC tandem nanoESI-MSE approach. To minimize the heterogeneity of the results, the BM plasma of AML subtypes and healthy donors were organized into pools. The protein identification analysis was performed using Proteomics Global Server v.2.5.2 (PLGS) and organized by the PLGS Expression^E tool algorithm into a statistically significant list corresponding to increased and decreased regulation ratios between the different pools of AML BM plasma compared with pool of BM plasma from healthy donors. Protein interactions, biologic process and signaling pathways were analyzed using GeneGO MetaCore[®] software. Before proteomic analysis, we characterized 60 AML and eight healthy donors' BM samples using immunophenotyping. For proteomic analysis, we selected 17 BM plasma from AML patients, which correspond to the following subtypes: AML M0 ($n = 1$), AML M0/M1 ($n = 2$), AML M1/M2 ($n = 2$), AML M2 ($n = 3$), AML M3 ($n = 4$), AML M4/M5 ($n = 3$), AML M7 ($n = 2$) and 5 BM plasma from healthy donors. Our results identified proteins differentially expressed in each AML subtype (576 in M0, 520 in M0/M1, 439 in M1/M2, 519 in M2, 552 in M3, 569 in M4/M5 and 644 in M7) when compared with BM plasma from healthy donors. Then, trying to distinguish the proteins that were commonly expressed in all AML BM plasma, Venn Diagram was performed and revealed 215 proteins commonly expressed in all AML BM plasma subtypes. Metacore[®] analysis using these differentially-expressed proteins showed relevant biological processes related to this alteration, such as alterations in cellular adhesion, cytoskeleton, apoptosis, telomere length,

complement system, cell cycle and signal transduction. Additionally, the most relevant signaling pathways that were altered in this context were: WNT signaling pathway, Akt in hypoxia-induced HIF-1 α activation, and apoptosis. These results showed 215 differentially-expressed proteins in all AML BM plasma instead of subtypes, and these proteins could be involved in the leukemogenic process. In this moment, we are analyzing and validating the common differentially-expressed proteins using Western Blot analysis with individual BM plasma samples used in proteomic approach and other samples.

324. CORRELAÇÃO ENTRE ACHADOS DE MORFOLOGIA (MF), IMUNOFENOTIPAGEM (IF) E HISTOPATOLOGIA (AP) EM CASOS DE PAN/BICITOPENIA NO PERÍODO DE 1 ANO

Sellos F, Fontes E

Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Nosso laboratório usa o conceito de laudo integrado na avaliação de amostras para estudo. Após análise morfológica inicial do material, em conjunto com dados clínicos e exames complementares (geralmente hemograma), decidimos quais outros exames serão realizados para a elucidação diagnóstica. Descrevemos, no trabalho, a correlação entre achados de MF, IF e AP em casos de pan/bicitopenia no período de 1 ano. O objetivo foi validar a morfologia como ferramenta para um algoritmo diagnóstico. **Material e métodos:** Estudo descritivo, correlacionando achados de MF, IF e AP dos casos com indicação clínica ou alteração do hemograma de pan/bicitopenia no período de 01/01 a 31/12/2016. Foram considerados, para definição de pan/bicitopenia, valores do hemograma abaixo daqueles definidos pela OMS como o mínimo normal para faixa etária/sexo. **Resultados / Discussão:** No período, foram estudados 45 casos sem diagnóstico. Achados do hemograma: pancitopenia (total de casos): 28 // bicitopenia: 16 (anemia + neutropenia: 5; anemia + plaquetopenia: 10; neutropenia + plaquetopenia: 1). Um caso sem hemograma na Instituição, mas com relato de pancitopenia. Indicações clínicas (total de casos): pan/bicitopenia: 33 // hipótese (HD) de leucose aguda: 5 // HD de síndrome mielodisplásica (SMD): 4 // HD de mieloma múltiplo (MM): 1. Em dois, não havia HD. A morfologia foi analisada em todos os casos; 37 foram submetidos à imunofenotipagem. Segundo critério médico, 21 foram submetidos à biópsia de medula óssea e 33 a estudo citogenético. Diagnósticos definitivos (número de casos): Leucemia Linfóide Aguda (LLA): 9 // Leucemia Mieloide Aguda (LMA): 13 (6 leucemia promielocítica) // Leucemia de Fenótipo Misto: 1 // MM: 2 // SMD: 4 // SMD/LMA: 1 (17% de blastos) // Aplasia/hipoplasia medular: 4 // Aplasia/SMD hipocelular: 2. Outros: Linfocitose hemofagocítica (LHF): 1 // LNH: 1 // anemia megaloblástica: 1 // Mielofibrose: 1 // Reacional: 2 (crianças com bicitopenia, medula hiperplásica, perdas de seguimento) // Inconclusivo: 2 (óbitos precoces) + 1 não submetido a BMO e sem seguimento. Apesar da indicação clínica mais frequente ser pan/bicitopenia (sugerindo hipoplasia/aplasia medular), o diagnóstico definitivo mais encontrado foi de leucemia. Em todos os casos de leucemia, exceto um, os blastos foram identificados à morfologia. No caso em que não, o material era extremamente hipocelular e também não se prestou à IF, sendo o diagnóstico pela AP. Nos casos de SMD (4), em três foram percebidas alterações morfológicas compatíveis; em um dos casos, o material não se prestou nem à análise morfológica nem à imunofenotipagem, tendo sido feito o diagnóstico pela AP. O diagnóstico de LHF foi feito pela morfologia e por achados clínicos/laboratoriais. O laudo AP não fez menção a hemofagocitose. Nos casos de LNH e mielofibrose, nem a MF nem a IF detectaram alterações – as amostras eram extremamente hipocelulares. O diagnóstico foi por AP. **Conclusão:** A análise dos dados permite afirmar que, apesar da morfologia não poder mais ser considerada padrão ouro no diagnóstico das doenças hematológicas, ainda é uma ferramenta extremamente útil de triagem, servindo como guia à necessidade de realização de exames mais dispendiosos (imunofenotipagem, biologia molecular, citogenética, anatomia patológica) para o diagnóstico definitivo.

325. TRANSCRITO BCR-ABL MRNA ATÍPICO E13A3 (B2A3) EM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA) EM ADULTO: RELATO DE CASO

Sélllos F, Fioretti JM, Campos ASC, Fontes E

Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O gene de fusão BCR-ABL é encontrado em cerca de 25% dos casos de LLA em adultos (LLA Ph+). Geralmente, todos esses casos são de linhagem B (LLA comum ou pré-B). Três transcritos BCR-ABL são considerados “típicos”: e1a2, e13a2 (b2a2) e e14a2 (b3a2). Vários transcritos, chamados “atípicos”, têm sido descritos esporadicamente, sendo quase todos eles em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC). A análise do grupo alemão GMALL em 416 casos de LLA Ph+ estimou ser a prevalência de transcritos atípicos de 1-2%. Descrevemos achado de transcrito atípico em um caso cuja apresentação clínica sugere fortemente a hipótese de LLA Ph+. **Material e métodos:** Relato de caso. A imunofenotipagem foi realizada por citometria de fluxo multiparamétrica em equipamento de quatro cores, seguindo protocolo padrão de estudo das leucemias agudas. Para diagnóstico por biologia molecular, foi realizada RT-PCR para p190 e p210 da t(9;22). **Relato do caso:** Paciente masculino, 85 anos, branco, natural do RJ, transferido para nosso hospital para investigação de leucocitose. História clínica relata emagrecimento, adinamia um mês antes do diagnóstico e, posteriormente, celulite em membro superior direito. À internação, mostrou-se grave, hipocorado 3+/4+, taquicárdico, taquipneico, sem relato de edemas. Relato de hepatoesplenomegalia. Quadro de insuficiência renal aguda por provável síndrome de lise tumoral. Exames laboratoriais iniciais: ácido úrico: 29,4 mg% (VR: 2-5), cálcio: 6,3 mg% (VR: 8,4-10,5), creatinina: 4,9 mg% (VR: 0,55-1,2), potássio: 7,4 mEq/L (VR: 3,6-5,5), fósforo: não dosado, LDH: 1582 UI (VR: 230-480), Hb: 3,9 g/dL, Ht: 12,7%, leucometria global: 252.000/mm³, plaquetas 28.000/mm³. Esfregaço de sangue periférico: cerca de 90% de blastos com características de linfoblastos. Imunofenotipagem: detectados 93% de blastos linfóides com moderada expressão de CD45 e positividade para os marcadores CD19, CD10, CD20fraco, HLADR e cCD79a. Biologia Molecular: detectada a t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL p210, transcrito e13a3 (b2a3). Submetido a tratamento dialítico e uso de rasburicase, além de outras medidas de suporte. Apresentou excelente resposta ao corticoide (no D1 de prednisona com leucometria global 228.000/mm³; no D3: 37.800/mm³). Atualmente, encontra-se apenas em uso de inibidor de tirosinaquinase em regime ambulatorial. **Conclusão:** A LLA Ph positiva não é rara em adultos, mas geralmente apresenta um dos seguintes transcritos: e1a2, e13a2 ou e14a2. O transcrito BCR-ABL e13a3 (b2a3) é descrito na literatura como achado infrequente e quase sempre associado à LMC. Embora não possamos, baseados nos achados clínicos/laboratoriais, afirmar que o caso é de LLA Ph+ e não crise blástica linfóide de LMC, a história pregressa do doente, bem como a análise do sangue periférico, sugerem mais a hipótese de uma doença de instalação aguda. O significado clínico dessa fusão é de difícil determinação devido à sua raridade.

Referência:

Burmeister T, Schwartz S, Taubald A, Jost E, Lipp T, Schneller F, et al. Atypical BCR-ABL mRNA transcripts in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007;92:1699-702.

326. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM APRESENTAÇÃO CLÍNICA E IMUNOFENOTÍPICA SUGESTIVA DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA, COM PML-RARA NEGATIVO: RELATO DE CASO

Silveira MP, Ferreira BP, Filho AHZ, Alves YP, Neto MN, Leite SPM, Damasceno LLL, Camargo FS

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de leucemia mieloide aguda (LMA) com quadros clínico, morfológico e imunofenotípico sugestivos de leucemia promielocítica aguda (LPA), porém com FISH para PML-RARA negativo e citogenética normal. **Material e métodos:** Paciente masculino, 21 anos, vem encaminhado por quadro de hematomas difusos pelo corpo, palidez cutâneo-mucosa, cansaço e febre de início há 1 semana. Apresentava na admissão: leucocitose de 94.000 com 95% blastos em sangue periférico, contagem plaquetária de 14.000/mm³, anemia e coagulopatia. Miograma evidenciava infiltração por mais de 90% de blastos de médio tamanho, alta relação núcleo-citoplasmática, cromatina frouxa, nucléolos evidentes, presença de grãos no citoplasma, vários núcleos bilobulados e com citoplasma hipogranular, presença de bastonetes de Auer. Realizada hipótese diagnóstica de LPA variante (hipogranular). Iniciados suporte transfusional, correção da coagulopatia e ácido trans-retinoico (ATRA). A imunofenotipagem resultou na região de média complexidade e CD45 de moderada expressão em 95,4% do total de células, expressão antigênica positiva e significativa de CD4 (fraca), CD11c (fraca), CD13 (for-

te), CD15 (fraca), CD33 (expressão heterogênea), CD34 (fraca), CD36 (fraca expressão), CD38 (forte), CD64 (fraca), CD71 (fraca), CD117 (fraca), CD123 (forte), cyMPO (moderada expressão), sendo compatível com Leucemia Mieloide Aguda, sugestivo de Leucemia Promielocítica Aguda. No 3º dia do ATRA, paciente evoluiu com piora da leucocitose e sinais de hiperviscosidade, nessa ocasião com o resultado da imunofenotipagem confirmando tratar-se de LMA. Realizada 1ª dose de antracíclico enquanto aguardava FISH, que resultou negativo para PML-RARA. Foi suspenso ATRA e tratado com quimioterapia esquema "3 + 7" (daunorrubicina/citarabina). A citogenética normal (46, XY) veio posteriormente corroborar os resultados. A biologia molecular para pesquisa de FLT3 resultou negativa. **Resultados:** Após a 1ª indução, o mielograma do dia 26 da quimioterapia mostrou 36% blastos. Recebeu nova indução com o mesmo esquema e dose, apresentando remissão morfológica em mielograma. A imunofenotipagem evidenciou 7% de monócitos de fenótipo anômalos. Recebeu 1º ciclo de citarabina em altas doses, apresentando na avaliação medular doença residual mínima negativa para LMA. Irmãos HLA haploidentícos. Encaminhado para transplante de medula óssea (TMO) alogênico não aparentado 10x10. **Discussão:** A LPA é uma emergência médica com altas taxas de mortalidade precoce relacionada à coagulopatia. É crítico iniciar o ATRA assim que houver suspeita diagnóstica com base nos critérios morfológicos e mesmo antes da confirmação definitiva citogenética e/ou molecular. Este caso clínico reforça que, apesar de altamente sugestivos, os achados à imunofenotipagem não servem para diagnóstico definitivo, o qual exige a demonstração do rearranjo PML-RARA ou da translocação t(15;17). **Conclusão:** O caso relatado de leucemia mieloide aguda com apresentação inicial de leucemia promielocítica aguda (morfológica e imunofenotípica) foi tratado com esquema padrão "3+7" de indução de LMA após detecção de FISH negativo para PML-RARA, evoluindo de forma favorável. Atualmente, o paciente encontra-se com DRM negativa e em processo de TMO alogênico não aparentado, reforçando que o diagnóstico de LPA não é imunofenotípico.

327. LMA RECAÍDA COMO SARCOMA GRANULOCÍTICO DE SNC

Vargas A, Catelli DH, Molin CF, Freja AFG, Durigon G, Ludwig MV, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Sarcoma granulocítico (SG) é um tumor sólido extramedular, constituído por células precursoras de granulócitos. É geralmente associado a leucemia mieloide aguda (LMA) ou raramente a outras desordens mieloproliferativas. O tumor geralmente ocorre precedendo uma LMA, durante o seu curso ou após a remissão ter sido alcançada. É considerado fator de mau prognóstico e a ocorrência no Sistema Nervoso Central (SNC) é rara. **Objetivo:** Descrever o caso de uma paciente com diagnóstico de LMA que apresentou SG em SNC como primeira manifestação de recaída. **Material e métodos:** E.T., 45 anos, portadora de Artrite Reumatoide, diagnosticada como LMA (M1 pela FAB) e estratificada como risco intermediário por apresentar Leucocitose inicial. A Citogenética era desconhecida, e não foram identificadas alterações moleculares. Realizou citorredução com hidratação e Hidroxiureia e iniciou terapia específica com protocolo ICAML 2015, tendo evidenciado remissão morfológica (aspirado de medula óssea com 1% de blastos no D + 21 da indução e 4% no D + 28 da reindução). No D + 30 da primeira intensificação com altas doses de citarabina, evoluiu com quadro agudo de Afasia, hemiparesia direita e paralisia de Bell. Os sintomas flutuaram e sobrepuseram-se em curto espaço de tempo. Submetida a ressonância nuclear magnética, foram encontradas lesões expansivas intra-axiais nos lóbulos paracentral e parietal inferior direitos, presumivelmente relacionadas à infiltração neoplásica secundária, possivelmente sarcoma granulocítico. Em decorrência desses achados, foi realizado novo aspirado de medula óssea, que evidenciou presença de 25% de blastos com aspecto de mieloblastos. A paciente evoluiu com piora rápida do quadro neurológico, apresentando estado comatoso e evoluindo para óbito dentro de uma semana após a confirmação da recaída. **Discussão:** Em nosso caso, a manifestação inicial da recaída da LMA se deu por meio do SG localizado no SNC. O acometimento do SNC provavelmente se inicia pela invasão de veias superficiais da aracnoide por células leucêmicas, seguida de invasão e quebra da barreira pial-glial, permitindo a infiltração e proliferação até a formação de uma massa tumoral sólida. Há predomínio de relatos em mulheres, com possível participação de fatores hormonais, devido à alta associação

com tumores ovarianos e também à presença de uma molécula de adesão neuronal (NCAM) na superfície dos blastos, que interage com o anticorpo monoclonal CD56, permitindo o aumento da capacidade de penetração tissular no SNC. **Conclusão:** Mesmo nossa paciente não expressando CD56 na Imunofenotipagem, relatamos o caso para chamar atenção para a gravidade e o desfecho clínico agressivo e fatal ocorrido em menos de uma semana do início dos sintomas.

328. EFEITO CITOTÓXICO DE UMA PIRAZOLINA SINTÉTICA (H3TM4) EM MODELO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Ribeiro AAB, Stefanos NM, Maioral MF, Jacques AV, Bigolin A, Perondi DM, Efe FL, Toigo JO, Nunes RJ, Santos-Silva MC

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação anormal de células progenitoras mieloides no sangue periférico, medula óssea e/ou outros tecidos. No processo de diferenciação dessas células, ocorre uma parada na maturação, de modo que não chegam ao amadurecimento final. É a leucemia aguda (LA) mais comum em adultos e, mesmo existindo protocolos terapêuticos bem estabelecidos para o tratamento da LMA, as baixas taxas de sobrevida, bem como os efeitos adversos do tratamento, são o grande desafio para esses pacientes. Nesse contexto, as pirazolininas, compostos derivados da ciclização das chalconas, encontram-se como uma alternativa terapêutica, pois são descritas na literatura como moléculas bioativas com diferentes atividades farmacológicas, como antioxidante, antitumoral, antimalárica, entre outras, porém existem poucos estudos que avaliam o efeito desse composto em modelos de LAs. **Objetivo:** Investigar a atividade citotóxica da pirazolina H3TM4 em células de LMA (K562) e em células mononucleadas de sangue periférico, verificar o seu potencial hemolítico e o tipo de morte celular. **Métodos:** Realizou-se o método do MTT para avaliar a viabilidade celular na linhagem K562 e em células mononucleadas. As células K562 foram incubadas em concentrações crescentes do composto H3TM4 por diferentes períodos de 24, 48 e 72h. A partir desse resultado, foi calculada a CI_{50} . Na sequência, para verificar a citotoxicidade em células normais, foram utilizadas as células mononucleadas de sangue periférico de cinco voluntários saudáveis, que foram isoladas por Ficoll-Hypaque e tratadas com o H3TM4 na concentração da CI_{50} . Com a finalidade de avaliar a atividade hemolítica, foi realizado o teste de hemólise, em que eritrócitos de doadores saudáveis foram tratados com a concentração da CI_{50} e comparados com os controles positivo e negativo. A fim de investigar o tipo de morte celular envolvida na atividade citotóxica do composto, as células K562 foram tratadas com o composto na concentração da CI_{50} , e a morfologia das células foi observada por microscopia de fluorescência com o auxílio dos corantes brometo de etídio e laranja de acridina após incubação das células K562 com a CI_{50} do composto por 12h. **Resultados:** A pirazolina H3TM4 reduziu a viabilidade celular da linhagem K562 de forma dependente da concentração e do tempo (CI_{50} de 24, 48 e 72 horas de 30,77 ± 0,59; 17,22 ± 0,60 e 15,65 ± 0,51 µM, respectivamente). O H3TM4 não demonstrou citotoxicidade para células saudáveis. Ainda, o H3TM4 não causou hemólise significativa em eritrócitos de doadores saudáveis, sugerindo que o composto pode ser administrado por via endovenosa. A morfologia das células após o tratamento com H3TM4 evidenciou formação de "blebs" na membrana plasmática, formação de corpos apoptóticos, diminuição do volume celular, condensação da cromatina e perda da permeabilidade de membrana, características de apoptose. **Conclusão:** O composto pirazolinico H3TM4 foi citotóxico e seletivo para células K562, apresentou diminuição da viabilidade celular dependente do tempo e da concentração, além de não causar hemólise e de induzir à morte celular por apoptose, o que sugere que o H3TM4 é um composto bioativo, porém, para avaliar seu potencial terapêutico, mais estudos serão necessários para elucidação dos mecanismos de ação.

329. INVESTIGAÇÃO DO EFEITO CITOTÓXICO DE TIOSSEMICARBAZONAS EM LINHAGENS DE CÉLULAS DE NEOPLASIAS LINFÓIDES

Santos-Pirath IM, Walter LO, Jacques AV, Pacheco LA, Sens L, Nunes RJ, Santos-Silva MC

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: Investigar o efeito citotóxico de tiossemicarbazonas sobre células de linhagens de neoplasias linfóides imatura (Jurkat) e madura

(Daudi). **Material e métodos:** Foi realizada uma triagem para avaliar o efeito citotóxico de três séries de tiossemicarbazonas em células Jurkat e Daudi, e a viabilidade celular foi avaliada pelo método do MTT, no qual as células foram incubadas com os derivados sintéticos na concentração de 100 μM por 24 horas. Os compostos que apresentaram altas taxas de redução no teste de viabilidade celular foram selecionados para a determinação das curvas de concentração e tempo-resposta. Para isso, as células foram incubadas com os compostos (1-100 μM) por 24, 48 e 72h e comparadas com os controles sem tratamento e tratadas com DMSO. Esse ensaio permitiu a determinação das CI50 dos compostos, e para os compostos que apresentaram as menores CI50, foi avaliada a capacidade hemolítica após o tratamento de uma solução de hemácias proveniente de indivíduos saudáveis com os compostos nas concentrações de 1 x CI50, 2 x CI50 e 3 x CI50. Também foi avaliada a citotoxicidade em células de indivíduos saudáveis e, para isso, realizaram-se ensaios nos quais células mononucleares foram incubadas com o composto CMS-08 na sua CI50 de 24 horas. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média de três experimentos. **Resultados:** Após a realização dos testes de triagem, foram selecionados os seguintes compostos, que apresentaram maior atividade citotóxica: CMS-08 e VIU-9. Foram avaliadas as respostas com relação à concentração e ao tempo de incubação, e os compostos apresentaram as seguintes CI50: 34,45 $\pm$ 1,14 μM (24h), 19,27 $\pm$ 0,82 μM (48h) e 8,53 $\pm$ 0,43 μM (72h) para CMS-08; 79,48 $\pm$ 1,80 μM (24h), 13,86 $\pm$ 0,64 μM (48h) e 4,03 $\pm$ 0,30 μM (72h) para VIU-9 em células Daudi; 27,85 $\pm$ 1,43 μM (24h), 10,86 $\pm$ 0,75 μM (48h) e 2,66 $\pm$ 0,23 μM (72h) para CMS-08 e 25,32 $\pm$ 0,81 μM (24h), 10,23 $\pm$ 0,58 μM (48h) e 6,96 $\pm$ 0,22 μM (72h) para VIU-9 em células Jurkat. Por apresentar atividade citotóxica significativa nas duas linhagens celulares, o composto CMS-08 foi selecionado para dar continuidade ao estudo. Na avaliação da capacidade hemolítica, o composto CMS-08 não apresentou taxa de hemólise significativa (1 x CI50: 3,57 $\pm$ 0,18; 2 x CI50: 6,67 $\pm$ 2,66 e 3 x CI50: 15,83 $\pm$ 6,46). Por fim, o composto CMS-08 não apresentou diminuição significativa na viabilidade celular de células mononucleadas de indivíduos saudáveis (92,75%). **Discussão:** As neoplasias linfoides são caracterizadas por uma expansão clonal de células linfoides maduras ou imaturas em vários estágios de diferenciação. Atualmente, a quimioterapia utilizada acarreta muitos efeitos adversos e, sendo assim, é necessário o desenvolvimento de novos fármacos que apresentem maior especificidade para as células tumorais. Neste trabalho, foi avaliado o efeito citotóxico de tiossemicarbazonas, e os resultados obtidos sugerem que o composto CMS-08 possui atividade citotóxica sobre células de neoplasias linfoides e não é citotóxico para células normais. **Conclusão:** Os resultados obtidos sugerem que o CMS-08 é um composto bioativo promissor para desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de neoplasias linfoides. No entanto, mais experimentos serão necessários para investigar os mecanismos de morte celular.

330. EPIGALLOCATECHIN-3-GALLATE INDUCES DIFFERENTIATION AND APOPTOSIS OF LEUKEMIC CELLS IN A MODEL OF ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA MICE

Via FID^a, Torello CO^a, Roversi FM^a, Shiraishi RN^a, Prax MCA^a, Rego EM^b, Saad STO^a

^a Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Clinical studies show that there is no consensus regarding therapy for older patients with acute leukemia, who are susceptible to aggressive chemotherapy and ineligible to bone marrow transplantation. Thus, the search for effective compounds with less adverse effects is required. Catechins are a major compound that has been standing out over the last years and is distributed in many teas. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), the major polyphenol present in green tea, has been shown to inhibit tumor formation and growth in different animal models for human cancer. The inhibition is associated with decreased cell proliferation, increased apoptosis and suppression of angiogenesis [Yang CS Nat Rev Cancer, 2009, 9(6):429]. In this context, the aim of this study was to investigate the effects of EGCG using acute promyelocytic leukemia (APL) as a model. For the APL model, NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J mice received 2 Gy irradiation followed by transplantation with intravenous injection in caudal vein with leukemia cells obtained from hCG-PML-RAR α transgenic mice [He LZ, 1997, 94(10):5302; Ferreira AK, Br J Cancer, 2013 109(11):2819-

28]. After 12 days, the establishment of the disease was confirmed by leukocytosis ($> 30 \times 10^3/\mu\text{L}$), anemia ($< 10 \text{ g/dL}$), thrombocytopenia ($< 500 \times 10^3/\mu\text{L}$) and the presence of 1% of blast at the peripheral blood. The mice were randomly selected to receive EGCG (25 mg/kg/day) (Cayman Chemical Co.) or vehicle (saline), intraperitoneally. The mice were then sacrificed after five days of treatment, and peripheral blood, bone marrow and spleens were collected for hematological and flow cytometry analyses. Experiments with animals were approved by the Ethical Committee for Animal Experimentation of the institution (n. 3995-1). Hematological analysis revealed that the treatment with EGCG reduced leukocyte number ($p = 0.0153$; $n = 10$) and increased the number of platelets ($p = 0.0015$; $n = 10$) and the hemoglobin level ($p = 0.019$; $n = 10$). A reduced number of undifferentiated cells (blast cells) ($p = 0.0021$; $n = 9$) and an increase of neutrophils ($p = 0.0194$; $n = 9$) were also detected in peripheral blood. EGCG treatment significantly increased the survival of APL mice (medium survival 13 vs. 15 days, $p = 0.0017$). Notably, EGCG also reduced the expression of CD117⁺ in the bone marrow cells while increasing Gr-1⁺/Mac-1⁺ expression, possibly related to a myeloid differentiation ($p = 0.0161$; $n = 4$). Apoptosis, however, was not detected in the bone marrow cells, despite the fact that EGCG treatment induces apoptosis of total spleen cells ($p = 0.0197$; $n = 10$) measured by Annexin/PI. This apoptotic effect was confirmed by activation of caspase-3 and -9. In addition, a significant increase in reactive oxygen species (ROS) production was detected in CD117⁺ ($p = 0.0255$; $n = 10$) and Gr-1⁺ ($p = 0.0062$; $n = 10$) bone marrow cell populations. ROS induces apoptosis through the loss of mitochondrial transmembrane potentials and activation of caspase-3 and -9. Moreover, excess of ROS might also induce differentiation of myeloid leukemic cells to mature cells as reported in an *in vitro* study using HL60 treated by ATRA [Ogino, T Free Radic Res, 2009, 44(11):1328]. Taken together, our results demonstrate that epigallocatechin-3-gallate has anti-leukemic effects on an APL model by inducing apoptosis and cell differentiation, and suggest that this could be an interesting compound for leukemia treatment.

331. EFEITO CITOTÓXICO DE ANÁLOGOS SINTÉTICOS DA COLCHICINA CONTENDO O GRUPO 3,4,5-TRIMETOXIFENILA EM LINHAGEM DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T

Santos-Pirath IM, Walter LO, Jacques AV, Stefanés NM, Neuenfeldt PD, Nunes RJ, Santos-Silva MC

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: Investigar o efeito citotóxico de análogos sintéticos da colchicina com o grupo 3,4,5-trimetoxifenila sobre células de linhagens de leucemia linfoblástica aguda T (LLA-T). **Material e métodos:** Foi realizada uma triagem para avaliar o efeito citotóxico de seis séries de análogos de 3,4,5-trimetoxifenila em células Jurkat, e a viabilidade celular foi avaliada pelo método do MTT, no qual as células foram incubadas com os derivados sintéticos na concentração de 100 μM por 24 horas. Os compostos que apresentaram maior redução da viabilidade celular foram selecionados para a determinação das curvas de concentração e tempo-resposta. Para isso, as células foram incubadas com os compostos (10-100 μM) por 24, 48 e 72h e comparadas com os controles sem tratamento e tratadas com DMSO. Essa determinação permitiu a determinação das CI50 dos compostos, e para os compostos que apresentaram as menores CI50, foi avaliada a capacidade hemolítica após o tratamento de uma solução de hemácias proveniente de indivíduos saudáveis com os compostos nas concentrações de 1 x CI50, 2 x CI50 e 3 x CI50. Para o composto que não causou hemólise, foi avaliada a sua citotoxicidade em células de indivíduos saudáveis e, para isso, foram realizados ensaios nos quais células mononucleares desses indivíduos foram incubadas com o composto EtA04 na sua CI50 de 24 horas. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média de três experimentos. **Resultados:** Após a realização dos ensaios de triagem com 33 compostos diferentes, foram selecionados os seguintes, que apresentaram maior atividade citotóxica: EtA04, EtC02, Ea20 e Eh09. Após avaliação das suas respostas com relação à concentração e ao tempo de incubação, os compostos EtA04 e Eh09 foram selecionados por apresentarem as CI50 mais baixas: 33,17 $\pm$ 1,13 μM (24h), 10,17 $\pm$ 0,64 μM (48h) e 9,78 $\pm$ 0,46 μM (72h) para EtA04 e 30,18 $\pm$ 1,25 μM (24h), 13,79 $\pm$ 0,98 μM (48h) e 9,03 $\pm$ 0,58 μM (72h) para o Eh09. No entanto, o composto Eh09 apresentou alta taxa de hemólise (1 x CI50: 9,59 $\pm$ 5,48; 2 x CI50: 14,22 $\pm$ 5,22 e 3 x CI50: 21,48 $\pm$ 6,54), ao passo que o EtA04 não apresentou capacidade hemolítica significativa (1 x CI50: 1,60

$\pm 1,04$; $2 \times \text{CI}_{50}$: $3,38 \pm 2,07$ e $3 \times \text{CI}_{50}$: $5,71 \pm 3,32$). Além disso, o composto EtA04 não causou diminuição significativa da viabilidade celular de células mononucleadas (89,40%). **Discussão:** A LLA-T é uma neoplasia hematológica agressiva que se origina a partir da transformação maligna de células T progenitoras em diferentes estágios de desenvolvimento. O tratamento dessa neoplasia é baseado em quimioterapia em doses altas. No entanto, muitos pacientes apresentam recidiva em função da aquisição de resistência aos quimioterápicos utilizados. Dessa forma, é necessário o desenvolvimento de novos fármacos que apresentem maior especificidade para as células tumorais, e esses resultados iniciais sugerem que o composto EtA04 possui atividade citotóxica sobre células Jurkat e não é citotóxico para células normais. **Conclusão:** Nossos resultados mostram que, do total de seis séries de análogos da colchicina testados, quatro apresentaram efeito citotóxico significativo, e o composto que causou maior citotoxicidade foi o EtA04. Esses resultados sugerem que esse composto é uma molécula bioativa com potencial para o desenvolvimento de fármacos antileucêmicos para LLA-T.

332. INVESTIGAÇÃO DO EFEITO CITOTÓXICO DA PIRAZOLINA SINTÉTICA H3TM6 EM CÉLULAS DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Stefanes NM, Maioral MF, Jacques AV, Bigolin A, Perondi DM, Efe FL, Ribeiro AAB, Toigo JO, Nunes RJ, Santos-Silva MC

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) é uma neoplasia maligna caracterizada pela substituição dos elementos medulares e sanguíneos normais por células progenitoras linfoides. A LLA é mais comum em crianças, nas quais apresenta altos percentuais de remissão, porém, em adultos, apresenta elevadas taxas de recidiva. Ainda, a quimioterapia e a radioterapia têm efeitos adversos severos para os pacientes. Por esses motivos, atualmente, o objetivo dos pesquisadores na área da oncologia é a descoberta de compostos mais seletivos na indução de células neoplásicas à morte, com poucos efeitos adversos sistêmicos. Nesse contexto, as pirazolininas compreendem uma importante classe de compostos, obtidas a partir da ciclicização de chalconas, que se destacam na literatura por apresentarem diferentes ações farmacológicas, incluindo a atividade antitumoral. **Objetivo:** Investigar a atividade citotóxica da pirazolina H3TM6 na linhagem celular Jurkat (LLA) e em células mononucleadas de sangue periférico, bem como avaliar a sua atividade hemolítica e a capacidade de induzir a morte celular por apoptose. **Métodos:** A viabilidade celular foi avaliada pelo método do MTT na linhagem Jurkat e em células mononucleadas de sangue periférico (isoladas com Ficoll Hypaque). As células foram incubadas com concentrações crescentes de H3TM6 por períodos de 24-72 horas. A partir dos resultados obtidos foi possível calcular a CI_{50} . A atividade hemolítica do composto foi determinada a partir da amostra de sangue periférico de voluntários saudáveis, as quais foram tratadas com o H3TM6 em concentrações de até $3 \times$ a CI_{50} . A fim de avaliar a capacidade do composto em induzir morte celular por apoptose, foram utilizadas as metodologias de brometo de etídio e laranja de acridina, fragmentação do DNA em gel de agarose e Anexina-V por citometria de fluxo, quando as células Jurkat foram tratadas com o H3TM6 na concentração da CI_{50} . **Resultados:** O composto H3TM6 apresentou citotoxicidade significativa em células Jurkat, dependente do tempo e da concentração quando comparado com o grupo controle. O valor da CI_{50} de 24 horas para o H3TM6 na linhagem Jurkat foi $33,75 \pm 1,25 \mu\text{M}$. Apesar de apresentar uma citotoxicidade importante em células de LLA, o H3TM6 não reduziu a viabilidade de células mononucleadas de sangue periférico quando comparado com o controle, apresentando 100% de células viáveis, sugerindo uma seletividade para as células de LLA. O H3TM6 não causou hemólise significativa na solução de hemácias, mesmo na concentração $3 \times$ superior a CI_{50} ($101,25 \mu\text{M}$), sugerindo que o mesmo possa ser administrado por via endovenosa. Pela coloração com brometo de etídio e laranja de acridina foi realizada a análise morfológica das células Jurkat tratadas com o H3TM6, onde observaram-se características típicas de apoptose inicial e tardia. A confirmação da apoptose ocorreu por meio do teste de fragmentação do DNA, no qual foi possível observar o “padrão em escada” indicativo da clivagem do DNA por endonucleases e também pelo aumento da expressão de Anexina-V (29%) nas células tratadas com H3TM6 por citometria de fluxo. **Conclusão:** Os resultados obtidos até o momento sugerem que o H3TM6 é um composto citotóxico seletivo para células de LLA, porém mais estudos são necessários a fim de esclarecer as vias apoptóticas envolvidas no mecanismo de morte celular.

333. EFEITO CITOTÓXICO E MECANISMO DE MORTE CELULAR DA CHALCONA SINTÉTICA R32 EM LINHAGEM DE CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Jacques AV, Stefanos NM, Chiaradia LD, Nunes RJ, Santos-Silva MC

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

A leucemia mieloide aguda (LMA) é caracterizada pela expansão clonal de precursores mieloides. As LMAs são mais frequentes em adultos, sobretudo nos indivíduos com mais de 60 anos, faixa etária que apresenta pior prognóstico devido à maior incidência de anormalidades genéticas desfavoráveis. A quimioterapia é o tratamento mais utilizado; entretanto, observam-se efeitos adversos severos, altas taxas de recidiva e resistência ao tratamento. Nesse contexto, as chalconas têm sido descritas na literatura como promissores compostos antitumorais. **Objetivo:** Investigar o efeito citotóxico da chalcona sintética R32 sobre linhagem de LMA (K562) e sobre células mononucleadas de indivíduos saudáveis, avaliar se a morte ocorre por apoptose e os possíveis mecanismos apoptóticos envolvidos. **Método:** A viabilidade celular foi avaliada pelo método do MTT. As células foram incubadas com o composto R32 ($5-100 \mu\text{M}$) em 24, 48 e 72h e comparadas com o controle. A morte celular foi avaliada por microscopia de fluorescência após coloração com brometo de etídio (BE) e laranja de acridina (LA), fragmentação do DNA em gel de agarose e marcação com Anexina-V por citometria de fluxo. Investigou-se também o envolvimento do receptor Fas, do potencial de membrana mitocondrial, do Fator Indutor de Apoptose e das proteínas Bcl2, Bax, procaspase-3, K167 e survivina no mecanismo de apoptose por citometria de fluxo. Além disso, avaliou-se a atividade hemolítica do R32 pelo teste de hemólise. Os resultados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média. **Resultados:** A chalcona R32 apresentou atividade citotóxica significativa para a linhagem K562 dependente do tempo e da concentração. Os valores de CI_{50} foram de $35,49 \pm 0,78 \mu\text{M}$ (24h), $16,03 \pm 0,62 \mu\text{M}$ (48h) e $9,47 \pm 0,83 \mu\text{M}$ (72h). A citotoxicidade do composto ocorreu pela indução da apoptose observada pela análise morfológica das células tratadas com R32 e coradas com BE/LA (observaram-se células em apoptose inicial, com condensação da cromatina e formação de blebs), da fragmentação do DNA (observou-se o padrão de fragmentação em “escada” indicativo de apoptose) e da externalização dos resíduos de fosfatidilserina pela marcação com Anexina-V (observou-se aumento de 25,18% na exposição dos resíduos de fosfatidilserina em relação ao controle). O estudo do mecanismo de ação do R32 demonstrou que o mesmo causou, em relação ao controle, aumento da expressão do FasR (16,49%), redução do Potencial Mitocondrial (22,64%), aumento da expressão do Fator Indutor de Apoptose (29,25%), aumento da expressão da proteína proapoptótica Bax (25,1%), tendência à diminuição da expressão da proteína antiapoptótica Bcl2 (12,16%, $p = 0,052$), além da diminuição da expressão da proteína inibidora da apoptose survivina (33,68%). Além disso, o R32 não apresentou toxicidade sobre células mononucleadas de indivíduos saudáveis e também não apresentou atividade hemolítica significativa. **Discussão:** Os resultados mostram que o R32 possui atividade citotóxica sobre células de LMA, ativando as vias intrínsecas e extrínsecas da apoptose, envolvimento de alterações do potencial de membrana mitocondrial, além da diminuição da expressão de Survivina. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a chalcona R32 causa morte nas células de LMA K562 como resultado do envolvimento das vias intrínsecas e extrínsecas da apoptose.

334. RESULTS OF MINIMAL RESIDUAL DISEASE ASSESSMENT IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA USING 8 COLOR FLOW CYTOMETRY

Ikoma MRV, Conti JE, Almeida LL, Simioni AJ, Bortolucci CM, Penitent M, Oliveira CT, Mattos ER, Souza MP, Colturato VAR

Hospital Amaral Carvalho, Jau, SP, Brazil

Introduction: Minimal residual disease (MRD) is an independent prognostic indicator of relapse risk, irrespective of MRD measurement methods and chemotherapy regimen. Cooperative study groups have used MRD results to make therapeutic decisions. PCR and flow cytometry (FCM) are the most sensitive methods for MRD assessment, but although FCM is a very available methodology, it is not standardized enough yet to guarantee reliable results. In this way, there is a standardization proposal by some groups, such as Euroflow, to allow a sensitivity of 10^{-6} for ALL MRD tests, similar to that obtained by PCR Ig/TCR rearrangement, currently the most sensitive method for this purpose. We retrospectively

analyzed MRD results and the outcome of patients with B-cell precursor (BCP) ALL and T-ALL to evaluate the effectiveness of the approaches applied. **Aim:** Analysis of sensitivity and specificity of 8-color FCM protocols for MRD detection. **Materials and methods:** MRD results of 260 patients were revised, from July 2013 to December 2016, ages from < 1 to 74 years old. Seventy-nine patients were eligible only for chemotherapy (66 BCP-ALL and 13 T-ALL); 169 were evaluated pre-allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) and 131 were evaluated post-alloSCT (100 BCP-ALL and 31 T-ALL). The median follow up was 22 months for patients not eligible for SCT and 12 months for patients that underwent SCT. Samples were prepared according to Euroflow protocols, including BulkLysis™. Eight-color panels of monoclonal antibodies were used: Euroflow 1st tube for BCP-ALL MRD; and one or two tubes for T-ALL, based on the initial phenotype. FCM data acquisition: one to five million events per tube in a FACSCantoII (BD)™. Infinicyt software (Cytognos)™ was used for data analysis. Statistical analysis was performed by SPSS software (IBM)®. **Results:** The range of MRD positivity was from 0.001% ($\leq 10^{-3}$) to 4.95%. Of the 79 patients who underwent chemotherapy without transplantation, 50 had MRD negative (neg) and only one of them (T-ALL) relapsed after three months of the last time-point evaluated. Twenty-one of the 79 patients had MRD-positive (pos), six of them did not relapse until two months after the last evaluation and nine patients lost follow-up. Sixty-three BCP-ALL patients had MRD^{neg} pre-alloSCT, 15 (23%) relapsed in a median time to relapse (TTR) of 257 days (39-1,076), but only three (4.4%) of them relapsed up to 100 days after it, and 48 (76.2%) of them did not relapse. Twelve (32.7%) of the 37 patients with BCP-ALL MRD^{pos} pre-alloSCT relapsed and 25 (67.6%) patients did not relapse in a median of 194 (40-963) days. Twenty-five of 31 T-ALL patients had MRD^{neg} pre-alloSCT, two (8%) of them relapsed before 100 days after SCT, with a total of 5 (20%) relapses with a TTR of 302 (94-615) days. Of the six T-ALL MRD^{pos} pre-SCT patients, two relapsed with a median TTR of 308 (27-589) days. Considering the outcome as a determinant factor of true negativity and positivity, and that the relapse occurs in a mean time of three months after the detection of MRD, the approaches used for MRD achieved 94% of sensitivity and specificity and an accuracy of 95%. **Conclusion:** Although many factors may interfere in the patients' outcome, especially after the alloSCT, and even with the possible bias of interpretation of a retrospective study, these results showed that FCM is a very reliable method for MRD detection, and that the full standardization is the way to go.

335. LEUCEMIA ERITROBLÁSTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Carlotto FM, Weber D, Zanotelli C, Santos MND

Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil

Introdução: A leucemia eritroblástica aguda (LEA) é um subtipo de leucemia mieloide aguda e, pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016, é caracterizada pela presença de mais de 50% de eritroblastos na medula óssea, configurando a leucemia eritroide pura. Representa menos de 5% dos casos de leucemias mieloides agudas adultas e compartilha características clinicopatológicas das síndromes mielodisplásicas. **Relato do caso:** Mulher, 74 anos, apresentando fadiga, tosse seca e emagrecimento de 10 quilos nos últimos 3 meses. Exames laboratoriais evidenciaram pancitopenia leve, dosagens vitamínicas normais e exames de medula óssea (MO) com MO hipocelular, sem aumento de células imaturas e com alterações displásicas. Paciente evoluiu com piora do estado geral e da pancitopenia, sendo refeitos os exames medulares cerca de 30 dias após, imunofenotipagem com mais de 80% de população clonal que expressa CD36, CD71 e CD117, compatível com LEA pura e com cariótipo hiperdiploide. Iniciado tratamento com protocolo quimioterápico "7 + 3" adaptado para a idade, e paciente evoluiu com neutropenia febril, vindo a óbito por choque séptico. **Discussão:** A LEA é um subtipo raro de leucemia mieloide aguda, sendo mais comum em adultos acima dos 60 anos, e suas manifestações clínicas incluem anemia, febre, hepatoesplenomegalia, petéquias e equimoses. O diagnóstico diferencial inclui anemia megaloblástica, hemoglobinopatias, anemia hemolítica adquirida e anemia sideroblástica. A análise de citometria de fluxo indica que os marcadores CD13 (96,1%), CD33 (95,1%), CD117 (87,4%) e CD34 (79,4%) são os mais expressos na LEA, e as anormalidades dos cromossomos 3, 5, 7 e 8 são as mais frequentemente envolvidas. Por possuir características biológicas únicas, essa neoplasia tem um prognóstico desfavorável, e o transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas pode ser uma maneira de melhorar significativamente a sobrevida desses pa-

cientes. **Conclusão:** A classificação da LEA é, muitas vezes, difícil e requer integração de características clínicas, morfológicas e citogenéticas. Essa neoplasia deve continuar sendo estudada, a fim de melhorar a sobrevida, atualmente sombria, dos pacientes que enfrentam essa patologia.

336. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA EXPERIÊNCIA EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DO SUL DO BRASIL

Zanotelli C, Fassina KZ, Vidor S, Fenili AC, Moreno FL, Villela LP, Catelli DH, Schuh HA, Nunes AL, Capra MEZ

Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC, Brasil

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um tipo específico de leucemia mieloide aguda com características próprias. Pode ocorrer em qualquer idade, com predomínio em adultos jovens, diminuindo a prevalência após os 60 anos de idade. Pacientes apresentam uma tendência ao sangramento, sendo a coagulação intravascular disseminada (CIVD) o principal fator adverso na evolução da doença. O diagnóstico é confirmado por meio da identificação do gene de fusão PML-RAR α e/ou translocação cromossômica associada. A LPA possui tratamento específico, um indutor de diferenciação celular chamado de ácido transretinoico (ATRA), análogo da vitamina A. Ele é capaz de fazer com que os promielócitos madurem, reduzindo a infiltração medular, possibilitando notáveis incrementos na sobrevida e altas taxas de cura. O tratamento específico deve ser iniciado o mais rapidamente possível, mediante a primeira suspeita clínica, bem como o alívio sintomático e agressiva correção da coagulopatia. **Objetivo:** Descrever os dados demográficos e realizar uma análise do perfil dos pacientes com diagnóstico de LPA atendidos no Hospital Nossa Senhora da Conceição, um centro de referência do Sul do Brasil, no período de 1999 a 2016. **Métodos:** Análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de LPA no período de 17 anos. Delineamento do estudo é do tipo coorte retrospectiva. Foram excluídos os prontuários com carência de dados e menores de 12 anos de idade. Dados foram organizados em planilhas do Excel e, posteriormente, analisados no programa estatístico SPSS, versão 20.0. Análise descritiva foi realizada por meio de frequências absolutas e relativas. A SG foi estimada por meio das curvas de Kaplan-Meier. Comparações entre as curvas de sobrevida de categorias diferentes foram realizadas utilizando o teste Log-rank. Para todas as análises, um $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** O estudo incluiu um total de 81 pacientes (54,3% gênero feminino), 91,4% brancos, de 13 a 82 anos de idade. Na avaliação, 48,1% estavam na faixa de 35 a 60 anos ao diagnóstico, 18,5% eram menores de idade, 23,5% tinham entre 19 e 34 anos e, acima de 60 anos, somente 9,9%. No levantamento realizado, 36,8% dos pacientes tiveram CIVD durante o diagnóstico/início do tratamento. Dados desse estudo demonstraram que 48,1% dos pacientes são provenientes da região metropolitana, 33,3% são de municípios do interior do estado e somente 18,5% são de Porto Alegre. Observou-se que, a partir da internação, a probabilidade de sobrevida é de 47,5%. Entre os pacientes que faleceram, 94,9% foram a óbito em até 5 meses desde o momento da internação. Há uma diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevida dos diferentes grupos de riscos (p -valor = 0,049). A curva de sobrevida do grupo de alto risco difere estatisticamente da curva de sobrevida do grupo de baixo risco (p -valor = 0,015), e a curva de sobrevida do grupo de médio risco difere estatisticamente da curva de sobrevida do grupo de baixo risco (p -valor = 0,029). **Conclusão:** Conhecer o perfil demográfico da população atendida pode ajudar a melhorar e agilizar o atendimento desse grupo de pacientes, além de desenvolver novas estratégias de diagnóstico, acompanhamento e tratamento, contribuindo para a crescente redução de morbimortalidade nesse grupo de indivíduos.

337. SUCESSO TERAPÊUTICO PÓS-RECAÍDA MOLECULAR DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Conceição BLGA^a, Azevedo IF^b, Vasconcelos AP^a, Neves WBD^c, Melo FCBC^c, Souto FR^c, Melo RAM^{b,c}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

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

^c Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), após a introdução de terapias alvo-específicas e melhora nos cuidados, passou de doença fatal para altamente curável. No entanto, as taxas de recaídas, que variam de 5% a 14,6%, ainda necessitam ser reduzidas. O presente trabalho relata o

sucesso terapêutico obtido em paciente com LPA pós-recaída molecular.

Relato de caso: RMS, 36 anos, masculino, professor, foi encaminhado à Fundação Hemope para investigação de sangramento na mucosa oral há 8 dias. O hemograma apresentou pancitopenia com 77% de promielócitos. O mielograma evidenciou 90% de promielócitos anômalos e a imunofenotipagem foi compatível com LMA-M3. A pesquisa do rearranjo PML-RAR α foi positiva para a isoforma bcr3 e a mutação FLT3-ITD ausente. O paciente foi classificado como de baixo risco para recaída e tratado de acordo com o protocolo IC-APL 2006. Ao final da consolidação, a remissão molecular foi obtida com PML-RAR α negativo e o paciente fez tratamento de manutenção sem intercorrências. Após 14 meses fora de terapia, a pesquisa da doença residual mínima (DRM) foi positiva para o PML-RAR α em duas amostras de medula óssea, o que caracterizou a recaída molecular tardia. O tratamento de resgate foi feito com ácido all-trans retinoico e idarubicina, seguido do trióxido de arsênio. Apesar de ter um irmão HLA compatível, ele foi submetido a transplante de medula óssea autólogo (TMOauto). No momento, o paciente está a 42 meses do transplante em remissão molecular e com qualidade de vida comparável à de outros indivíduos da população em geral. **Discussão:** Os resultados do tratamento de pacientes adultos com LPA nos últimos anos têm sido bastante satisfatórios, com diminuição da mortalidade precoce, baixa taxa de resistência ao tratamento e aumento da sobrevida global. Com relação às recaídas, a análise molecular é muito importante no monitoramento da DRM para intervenção precoce antes da recaída hematológica, como foi o caso do paciente. Na reindução, optou-se por idarubicina, visto que anteriormente ele havia feito uso da daunorubicina, com maior risco de cardiotoxicidade. O TMOauto foi indicado devido ao paciente ter alcançado a remissão molecular após reindução. O presente relato ilustra avanços consideráveis obtidos nas últimas décadas no diagnóstico, tratamento e monitoramento de pacientes onco-hematológicos com uso de técnicas moleculares. A LPA tem grande potencial de cura entre as diversas leucemias agudas e, além de apresentar baixas taxas de recaída, quando é diagnosticada precocemente há mais chances de desfecho favorável.

338. COMBINING GENE MUTATION WITH GENE EXPRESSION DATA IMPROVES OUTCOMES PREDICTION IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA

Lucena-Araujo AR^{a,b}, Pereira-Martins DA^{a,b}, Koury LC^b, Coelho-Silva JL^{a,b}, Melo RA^c, Bittencourt R^d, Pagnano K^e, Pasquini R^f, Fagundes EM^g, Rego EM^h

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^b Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

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

^d Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

^e Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^f Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

^g Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

In the context of all-trans retinoic acid (ATRA) and anthracycline-based chemotherapy, heterogeneity of clinical outcomes of patients with acute promyelocytic leukemia (APL) may be higher than expected, mainly outside well-controlled clinical trials. Although recent clinical studies suggest that such heterogeneity could be significantly reduced or even abolished in light of the current arsenic trioxide (ATO)-based therapies, this compound is still not available for most reference centers in low- and middle-income countries, and, at least for a near future, alternative strategies for predicting outcomes and improve risk stratification in APL should be tested. Here, we combined recurrent mutations with aberrant expression of genes previously associated with poor prognosis in both APL and acute myeloid leukemia and proposed an integrative score in APL (ISAPL) for the prediction of outcomes. As a learning set, diagnostic bone marrow samples from 150 adult patients with newly diagnosed APL who were enrolled in the IC-APL study were analyzed. The treatment protocol was identical to that of the LPA2005 trial reported by the PETHEMA/HOVON trials, except for the replacement of idarubicin by daunorubicin due to its better availability and lower cost in the participating centers. Integer weights for the risk score were derived from Cox proportional hazard model, using OS as the primary endpoint. Variables with P-values lower than 0.05 were included in the model. Variables considered for the model inclusion were the following: FLT3-ITD status, gene expression profile of Np73/TAP73 ratio and transcript

levels of KMT2E, BAALC, ID1, and WT1 genes. Other candidates, such as PIM2, PRAME, ERG, and IDH1 rs11554137 and WT1 rs16754 polymorphisms, were not associated with lower OS and not included in the score. Hazard ratios (HR) for OS were calculated for each variable separately. The HR was converted to integer weights according to the following: variables with HR < 1 were excluded from analyses; variables with HR > 1 and < 1.5 were assigned a weight of 1; variables with HR > 1.5 and < 2.5 were assigned a weight of 2; variables with HR > 2.5 were assigned a weight of 3. The final score was the sum of these integer weights. Complete data for ISAPL modeling were available for 99 out of 150 patients (median score: 5, range: 0-16). The median age of the learning set was 35 years (range: 18-65 years), with 44 males (44%). According to PETHEMA/GIMEMA criteria for predicting relapse, 14%, 41%, 27% and 60% of patients assigned to the first, second, third and fourth ISAPL quartiles were deemed high-risk patients (p = 0.036). Except for a higher leukocyte count at diagnosis in patients assigned to the fourth-ISAPL quartile (p = 0.033), no significant differences in baseline features were found among groups. Early mortality (p = 0.005), complete remission (p = 0.002), overall survival (p < 0.001), cumulative incidence of relapse (p = 0.03), disease-free survival (p = 0.017), and event-free survival (p < 0.001) rates were significantly different among patients assigned to the first-, second-, third- and fourth-ISAPL quartiles. In summary, ISAPL resulted in the separation of four distinct groups of patients, with significant differences for hematologic recovery, relapse, and survival. We will next validate these findings in internal and external validation cohorts.

339. STATHMIN 1 É ALTAMENTE EXPRESSA EM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA E A DINÂMICA DOS MICROTÚBULOS É UM ALVO POTENCIAL PARA CÉLULAS PML-RAR RESISTENTES AO ATRA

Machado-Neto JA^a, Coelho-Silva JL^a, Lucena-Araujo AR^b, Scheucher PS^a, Melo RAM^c, Bittencourt R^d, Pasquini R^e, Pagnano KBB^f, Fagundes EM^g, Chauffaille MLLF^h, Chiattoni CSⁱ, Rego EM^a, Traina F^a

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

^b Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^d Divisão de Hematologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^e Divisão de Hematologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^f Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^g Divisão de Hematologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^h Divisão de Hematologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

ⁱ Divisão de Hematologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Stathmin 1 é uma proteína desestabilizadora de microtúbulos altamente expressa em neoplasias malignas hematológicas. A proteína de fusão PML-RAR α , necessária para a gênese da leucemia promielocítica aguda (LPA), regula positivamente Stathmin 1 em nível transcricional e proteico. No entanto, a expressão e o papel de Stathmin 1 na biologia do LPA são pouco explorados. **Objetivos:** Avaliar a expressão de Stathmin 1 e sua associação com parâmetros laboratoriais e clínicos em uma coorte de pacientes com LPA. Em linhagens celulares PML-RAR α : (i) investigar a expressão e atividade de Stathmin 1 após tratamento com ácido trans-retinoico (ATRA) e durante o ciclo celular e (ii) mimetizar o fenótipo da inibição de Stathmin 1 utilizando o paclitaxel. **Métodos:** Amostras de medula óssea de 121 pacientes com LPA ao diagnóstico do IC-APL e 22 doadores saudáveis foram incluídas. Células NB4 (sensíveis ao ATRA) e NB4-R2 (resistentes ao ATRA) foram utilizadas para ensaios funcionais. O ciclo celular foi sincronizado por bloqueio duplo de timidina. A viabilidade celular foi avaliada por MTT e apoptose por anexina V/PI, as expressões de genes por qPCR e expressão proteica por Western blot. Análise estatística apropriada foi aplicada. **Resultados:** A expressão de Stathmin 1 foi maior em amostras de pacientes com APL em comparação com doadores saudáveis (p < 0,01). Os níveis de Stathmin 1 não impactaram os desfechos clínicos de pacientes com LPA. Não foi observada associação relevante

entre a expressão de Stathmin 1 e parâmetros clínicos e laboratoriais. Em células NB4, mas não em NB4-R2, o tratamento com ATRA induziu diferenciação granulocítica, associada a uma redução da expressão gênica e proteica de Stathmin 1 ($p < 0,05$). Paradoxalmente, a diferenciação granulocítica induzida por ATRA reduziu a acetilação de α -tubulina (marcador de estabilidade de microtúbulos) em células NB4. Usando células sincronizadas com timidina, a fosforilação de Stathmin 1 na serina 16 (um sítio inibitório) foi predominante em células durante a mitose, e a fosforilação foi reduzida em células durante a fase G1 do ciclo celular. As células NB4 e NB4-R2 apresentaram alta sensibilidade ao tratamento com paclitaxel (IC_{50} de 3,6 nM e 1,8 nM, respectivamente). Nas células NB4-R2, mas não nas células NB4, o paclitaxel aumentou o número de células apoptóticas após 72 horas de tratamento com ATRA; como observado pelo aumento de anexina V e clivagem de caspase 3 ($p < 0,05$). O tratamento com paclitaxel aumentou os níveis de acetil- α -tubulina, γ -H2AX e CDKN1A. **Discussão e conclusão:** Stathmin 1 é altamente expressa, mas não impacta os desfechos clínicos em pacientes com APL. Stathmin 1 reduz durante a diferenciação celular induzida por ATRA. A atividade de Stathmin 1 é reduzida durante a mitose e aumenta pós-mitose, indicando que essa proteína participa na dinâmica dos microtúbulos e na progressão do ciclo celular em células PML-RAR α . O paclitaxel foi um agente farmacológico eficiente na indução de estabilização de microtúbulos, redução da viabilidade celular, aumento da catástrofe mitótica, como monoterapia ou em combinação com ATRA, em células PML-RAR α , incluindo células resistentes ao ATRA. Nosso estudo fornece novas evidências da participação de Stathmin 1 e da dinâmica de microtúbulos em LPA. Apoio FAPESP e CNPq.

340. RELATO DE CASO: MIOCARDITE SECUNDÁRIA AO TRATAMENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Caro NDPY^a, Salomão BC^a, Assunção MA^b, Costa AL^b, Oliveira HM^b, Almeida MNCS^b, Muzzi GC^b, Araujo THP^b

^a Pós-Graduação Ciências Médicas de Minas Gerais, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Apresentar mediante um relato de caso as complicações do tratamento da leucemia promielocítica aguda. **Introdução:** A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é um subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) caracterizada pela t(15;17), levando à fusão dos genes PLM (leucemia promielocítica)-RAR α (receptor do ácido trans-retinoico), o que leva ao bloqueio de diferenciação dos promielócitos. Complicações cardíacas devidas ao tratamento são infrequentes. Apresentamos o caso de um paciente com LPA que, durante a indução, apresenta miocardite aguda associada a trombo no VD. **Relato de caso:** Paciente masculino de 36 anos evoluindo com hematomas espontâneos esparsos, lesões pruriginosas em extremidades inferiores, sem febre, perda de peso, sudorese ou outras exteriorizações de sangramento. Sem antecedentes de relevância referidos. Iniciada propedêutica com evidência de leucocitose com desvio, blastos 90% e trombocitopenia no hemograma, PTTA e RNI alargados e fibrinogênio consumido. Miograma com infiltração maciça de células blásticas, presença de bastonetes de Auer compatível com leucemia promielocítica aguda, imunofenotipagem com expressão de CD13, CD33, MPO positiva; cariótipo XY com t(15;17) e expressão de PLM-RAR α no PCR. Iniciado tratamento quimioterápico segundo o protocolo PETHEMA, sem intercorrências. No D23 da QT de indução, paciente apresenta quadro de dor torácica atípica súbita e hipotensão, sendo realizada angioTC sem evidência de TEP, ECG sem evidência de isquemia. Porém, cursou com elevação de fibrinogênio, troponina, CPK-MB e BNP, piora da fração de ejeção em relação ao ecocardiograma inicial (77% para 59%) e RMN com evidência de miocardite aguda associada a trombo intracardiaco no VD. Realizado tratamento de suporte no CTI com a suspensão da quimioterapia, início de corticoterapia, betabloqueador e anticoagulação plena. Uma semana após, recebe alta do CTI com melhora clínica e hemodinâmica, recuperação da fração de ejeção e doença hematológica em remissão. Continuou as fases de consolidação sem mudança de protocolo, mantendo anticoagulação plena, sendo repetida a RMN no último ciclo de consolidação com resolução da miocardite e ausência de trombo no VD. **Discussão:** A LPA tem melhor prognóstico sobre os outros subtipos de LMA devido ao uso do ácido trans-retinoico (ATRA), com efeito-alvo específico sobre a fusão PLM-RAR α . O tratamento baseado no uso de antracíclico associado ao ATRA permitiu a remissão da doença e diminuiu a mortalidade, porém não está isento de efeitos adversos. No caso descrito, podemos ver a toxicidade cardíaca relacionada à quimioterapia. Na literatura revisada, são poucos os casos descritos de complica-

ções cardíacas agudas, sendo as de maior referência infarto agudo de miocárdio, arritmia cardíaca e miocardite. Fatores de risco que poderiam estar relacionados são o aumento de fibrinogênio, leucocitose no momento do diagnóstico, síndrome de diferenciação, efeitos cardiotoxícos do antracíclico e o uso do ATRA (efeito procoagulante). **Conclusão:** Complicações cardíacas são infrequentes, porém importantes, associadas a esse protocolo quimioterápico. O diagnóstico precoce leva ao tratamento e prevenção de sequelas maiores. Deve-se avaliar a continuidade ou mudanças no protocolo de forma individualizada.

341. HIGH CYCLIN D1 EXPRESSION NEGATIVELY IMPACTS ADULT ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA OUTCOMES

Fernandes JC, Alves APR, Machado-Neto JA, Coelho-Silva JL, Scopim-Ribeiro R, Fenerich BA, Simões BP, Rego EM, Traina F

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Objective: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a heterogeneous group of neoplasms characterized by aberrant clonal proliferation and accumulation of B- or T-lymphoid immature cells in hematopoietic tissues, which impairs the normal hematopoiesis. Adult ALL is associated with higher rates of death and relapse. Cyclin D1 is an essential protein in the transition from G₁ to S phase during cell cycle progression, which has an oncogenic potential and is highly expressed in several human malignancies. In addition to its function in cell cycle control, cyclin D1 plays a role in the gene transcription regulation, cell migration, differentiation and energy balance that contributes to the development and maintenance of cancer phenotype. The aim of the present study was to investigate the cyclin D1 (CCND1) mRNA expression and its association with clinical and laboratorial characteristics, and its impact on clinical outcomes in a cohort of adult ALL patients. **Methods:** Bone marrow samples were collected from 13 healthy donors (median age 29 years [range 15–51]). Bone marrow or peripheral blood samples were collected from 45 patients with ALL (median age 35 years [range 18–79]) at the time of diagnosis (n = 40) or relapse (n = 5) followed up in the Clinical Hospital of our institution. Quantitative PCR was performed in a 7500 Real Time PCR System. Statistical analyses were performed using GraphPad Instat 5, Stata Statistic/Data Analysis 14.1 and Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 19.0. Mann-Whitney test was used for measured factors. Fisher's exact test or Chi-squared test was used for categorical factors. Univariate and multivariate proportional hazard regression analysis was performed for potential prognostic factors for overall survival (OS) using Cox regression. OS was defined from time of sampling to date of death or last seen. Patients included in the study at the time of diagnosis (n = 40) were included in the survival analysis. All P values were two-sided with a significance level of 5%. **Results and discussion:** Cyclin D1 mRNA levels did not differ between primary cells from ALL patients and healthy donors (median 1.00 [range 0.06 - 41.09] vs. 1.38 [0.25 - 2.71]; p = 0.49). When ALL patients were stratified according to molecular and immunophenotypic characteristics, cyclin D1 expression was significantly higher in BCR-ABL1-positive compared with BCR-ABL1-negative ALL patients (1.81 [0.16 - 8.83] vs. 0.72 [0.06 - 41.09], p < 0.05). Cyclin D1 expression did not significantly differ between B-ALL and T-ALL patients (1.20 [0.10 - 41.09] vs. 0.55 [0.06 - 1.15]; p = 0.055). High cyclin D1 expression was associated with older age at the diagnosis, presence of BCR-ABL1, and lower white blood cell counts in ALL patients (p < 0.05). Importantly, increased levels of cyclin D1 (p = 0.026) and age (p < 0.001) were independent factors that predicted worse clinical outcomes in our adult ALL cohort. **Conclusion:** Our data indicates that cyclin D1 mRNA levels were similar between primary cells from ALL patients and healthy donors. Increased levels of cyclin D1 negatively impacted on ALL outcomes, indicating cyclin D1 as a prognostic marker in ALL. **Supported by:** FAPESP and CNPq.

342. GREEN TEA IMPAIRS HIF-1 ACTIVATION AND CXCR4 EXPRESSION IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA MODEL

Torello CO^a, Shiraishi RN^a, Della-Via FI^a, Castro TCL^a, Martins F^a, Alvarez M^a, Queiroz MLS^a, Rego EM^b, Saad STO^a

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^b Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Green tea (GT) is chemically characterized by the presence of large amounts of polyphenols, which are known as the most effective

substances from GT with the ability to inhibit tumorigenesis. Acute myeloid leukemia is an aggressive hematologic malignancy and there is no sufficient evidence that supports a protective role of GT intake on its development. Our previous findings (Torello et al., 2016) showed that GT administration to leukemia mice reduced leukocytosis and blasts in the peripheral blood, bone marrow and spleen, and increased mature cells in the bone marrow. We also observed that GT induced apoptosis; reduced the number of CD34+ and CD117+ neoplastic clones in the bone marrow and spleen; and increased ROS production on Gr1+ cells but reduced on CD34+ and CD117+ cells from the bone marrow. Studies have shown that reactive oxygen species (ROS) increase the expression of CXCR4 in cancer and immune cells (Li et al., 2009; Lin et al., 2011; Chetram et al., 2011; Chetram & Hinton, 2013) through nuclear translocation of HIF-1 (Lee et al., 2002; Salmeen et al., 2003). In this regard, our objective was to investigate the expression of CXCR4 and localization of HIF-1 α in the CD34+ and CD117+ cells, using the acute promyelocytic leukemia (APL) model. A total of 1×10^6 leukemia cells obtained from hCG-PML-RAR α transgenic mice were injected in the tail vein of NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J mice, after 4-6 hours of sublethal cobalt irradiation with 2 Gy. The hematologic counts were monitored weekly, and the following criteria were used for the diagnosis of leukemia: presence of at least 1% of blast in peripheral blood associated with leukocytosis above 30,000 cells/L, hemoglobin levels below 10 g/dL, and thrombocytopenia below 500×10^3 cells/L (He et al., 1997). Twelve days after transplantation, mice were then submitted to daily oral treatment (gavage) with 250 mg/kg GT or vehicle only (water) for five consecutive days and were sacrificed. Bone marrow cells were collected to study CXCR4 expression by flow cytometry, and the nuclear translocation of HIF-1 α using ImageStream imaging flow. Our results show that GT decreased the expression of CXCR4 in the surface of CD34+ (197 ± 8 vs. untreated 142 ± 20) and CD117+ cells ($9,028 \pm 1,367$ vs. untreated $4,196 \pm 970$) of APL mice, detected by fluorescence intensity. Reduction of HIF-1 α activation was also observed in these cells, demonstrated by the lower co-localization of HIF-1 α with the nuclei. Literature data have shown that GT polyphenols can inhibit the activation of HIF in cancer cells (Zhang et al., 2006; Gu et al., 2013). Additionally, a tumor microenvironment that is rich in ROS may influence CXCR4-mediated expression and functions, encouraging tumor development (Chetram & Hinton, 2013). Expression of CXCR4 can induce leukemia cell trafficking and homing to the marrow niche, where SDF-1, its ligand, retains leukemia cells in close contact with stromal cells that provide growth and drug resistance signals (Burger & Peled, 2009). Therefore, it is possible that GT could affect ROS levels on neoplastic cells, which may impair HIF-1 α activation, ultimately reducing CXCR4 expression and cell survival. The impairment of SDF-1/CXCR4 axis induced by GT could cause loss of adhesion of leukemia cells in the bone marrow, leading to mobilization out of their niche and making these cells more susceptible to chemotherapy drugs.

343. PADRONIZAÇÃO DE MODELO XENOGRÁFICO SISTÊMICO DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Alves APNR, Machado-Neto JA, Fenerich BA, Fernandes JC, Simões BP, Rego EM, Traina F

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: A leucemia linfóide aguda é um câncer agressivo, de progenitores hematológicos imaturos, que tem como característica a ativação aberrante de vias de sinalização, gerando uma vantagem proliferativa para os blastos linfóides. Modelos murinos têm sido amplamente utilizados para testes de novos fármacos e esquemas terapêuticos em neoplasias hematológicas, e muitos desses achados têm sido transpostos para a prática clínica. Entretanto, muitas neoplasias hematológicas ainda carecem de modelos reprodutíveis e que representem a complexidade das patologias envolvidas, especialmente modelos de neoplasias sistêmicas. O objetivo do presente estudo foi padronizar um modelo xenográfico sistêmico para leucemia linfóide aguda utilizando células humanas CEM expressando o gene da luciferase 2 para avaliação da progressão da doença em tempo real. **Materiais e métodos:** A linhagem celular de leucemia linfóide aguda T, CEM, foi transduzida com partículas lentivirais (multiple of infection; MOI = 6) contendo o gene da luciferase 2 (Luc2) e o gene de resistência à puromicina. A célula foi nomeada como CEM^{Luc2}. Após a seleção com puromicina por 15 dias, a eficiência e a atividade da luciferase foram demonstradas em um equipamento IVIS pela adição de 15 mg/mL

de D-luciferina. Para esta avaliação, foram utilizadas seis concentrações de células CEM^{Luc2} (1×10^4 , 2×10^4 , 4×10^4 , 6×10^4 , 8×10^4 e 10×10^4). Após a confirmação da atividade da luciferase *in vitro*, células CEM^{Luc2} (2×10^6 células/100 μ L) foram injetadas pela veia caudal em camundongos NSG (n = 8), e a atividade *in vivo* da luciferase foi avaliada após 6, 12 e 18 dias por meio da injeção de 15 mg/mL de D-luciferina e leitura no aparelho de bioluminescência IVIS. A curva de sobrevida foi analisada por meio do GraphPad Prism 5. O projeto foi aprovado pela Comissão Interna de Biossegurança do Hemocentro de Ribeirão Preto (CIBio) e pelo Comitê de Ética dos Animais da Instituição (CEUA). **Resultados e discussão:** O processamento de imagem baseado em bioluminescência confirmou que as células CEM^{Luc2} passaram a expressar luciferase biologicamente ativa, indicando o sucesso da transformação. Nos experimentos *in vivo*, os nossos resultados indicam que o transplante de células CEM^{Luc2} injetadas pela veia caudal resulta no desenvolvimento de uma neoplasia sistêmica, com sinal forte na cabeça de fêmures e ossos da coluna vertebral; além de sinal forte no cérebro dos camundongos, mostrando a migração das células de CEM^{Luc2} para o cérebro. Os primeiros cinco camundongos morreram 21 dias após o transplante, sendo a mediana de sobrevida de 21 dias (mínimo: 21 – máximo: 24). **Conclusão:** O desenvolvimento do modelo animal xenotransplantado com células CEM expressando o gene da luciferase 2 foi bem sucedido e gerou um animal com características de leucemia aguda e com desfecho letal. O modelo murino gerado será de grande importância para realização de futuros experimentos, incluindo o teste de drogas experimentais. Apoio FAPESP e CNPq.

344. OVEREXPRESSION OF KMT2E IS ASSOCIATED WITH LOWER ROS GENERATION WITH ARSENIC TRIOXIDE TREATMENT AND HIGHER GRANULOCYTIC DIFFERENTIATION RATE IN RESPONSE TO ATRA-BASED TREATMENT IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA CELL LINES

Pereira-Martins DA^{a,b}, Weinhauser I^{b,c}, Almeida LY^{a,b}, Scheucher PS^a, Wagatsuma VMD^{a,b}, Lucena-Araujo AR^d, Rego EM^{a,b}

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

^b Centro de Terapia Celular e Células Tronco, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Programa de Pós graduação em Oncologia, Células Tronco e Terapia Celular, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^d Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Introduction: In the clinical setting, low KMT2E expression has been associated with poor prognosis in both acute myeloid leukemia (Damm et al., JCO. 2011) and acute promyelocytic leukemia (APL) (Lucena-Araujo et al., BJH. 2014). A member of the Trithorax-group, the KMT2E is implicated in the positive transcriptional control of a specific set of genes related to hematopoiesis and differentiation processes in many cell types. Functional analyses showed that the encoded protein is involved in terminal myeloid differentiation and facilitates retinoic-acid induced granulopoiesis in human promyelocytes. Using lentiviral gene transfer, we hypothesized that the forced expression of KMT2E is implicated in the ATRA-induced granulocytic differentiation in APL. **Aims:** To investigate the effects of overexpression of KMT2E gene in cell viability and signaling in response to usual treatment regimens. **Methods:** NB4 and NB4-R2 (resistant to ATRA treatment) cell lines were transduced with pMEG or pMEG-KMT2E lentiviral vectors and cultured with stable selection using puromycin. Before all functional experiments, cells were tested for KMT2E gene and protein expression by qPCR and confocal microscopy, respectively. The cells transduced with KMT2E and the control cells were evaluated for cell viability (MTT assay), proliferation (Ki-67 staining), cell cycle (flow cytometry), mitochondrial reactive oxygen species (ROS) production (flow cytometry) in basal conditions and under treatment with ATRA (1 μ M), ATO (0.187 at 3 μ M), and the association of ATO (1 μ M) with ATRA or cytarabine (150 nM). The granulocytic differentiation in response to ATRA treatment was evaluated based on the CD11b expression (flow cytometry) plus morphological analysis (Leishman staining). The expression of the main target genes (p21, MDM2, and BM11) encoding for proteins known to be involved in KMT2E function was evaluated by qPCR. **Results:** Overexpression of KMT2E was significantly associated with higher cell proliferation rates in basal or ATO and cytarabine treatment compared to vehicle treated cells (all p < 0.001). KMT2E overexpression significantly increased cell proliferation in NB4,

but not in NB4-R2 cells (Ki-67 mean intensity of fluorescence [MFI] value - pMEG: 489 ± 10 vs. KMT2E: $1,432 \pm 25$; $p < 0.001$). The distribution of cells in the phases of the cell cycle was similar between groups. Using a nonlinear regression analysis, IC50 for ATO was of 2.96 and 6 μ M for NB4 pMEG and KMT2E transduced cells, respectively. NB4-KMT2E cells showed lower levels of ROS generation upon ATO treatment (1.5 μ M) compared to controls (ROS - MFI value - pMEG: 270.6 ± 6 vs. KMT2E: 84 ± 11 ; $p < 0.001$). In the attempt to assess the role of KMT2E in granulocytic differentiation, NB4-KMT2E cells were treated with ATRA 1 μ M. The KMT2E-cells gene showed more differentiation rate in 72, 96 and 120 hours compared to control (all $P < 0.05$). Considering the expression of target genes of KMT2E, only p21 showed an increase in KMT2E cells treated with ATRA. **Conclusion:** In summary, the overexpression of KMT2E is associated with higher proliferation capacity and increased resistance to ATO treatment, associated with less ROS generation and high granulocytic differentiation in response to ATRA treatment.

345. EFEITOS DA UBIQUITINA LIGASE HUWE1 EM MODELOS LEUCÊMICOS E CÉLULAS-TRONCO E PROGENITORAS HEMATOPOÉTICAS HUMANAS COM MUTAÇÕES NOS GENES DA FAMÍLIA RAS

Ruckert MT^{a,b,c,d}, Brouwers-Vos A^{c,d}, Schuringa JJ^{c,d}, Silveira VS^{a,b}

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

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

^c Groningen University, Groninga, Holanda

^d University Medical Center Groningen, Groninga, Holanda

Introdução: A via RAS é frequentemente ativada em diversos tumores. Entre os eventos genéticos mais comuns em leucemia mieloide aguda (LMA) estão as mutações de ganho de função, que culminam na hiperativação da via RAS. Células tumorais que apresentam RAS mutado são criticamente dependentes de mecanismos de *feedback* para regular a ativação da via e prevenir indução de senescência celular. A ubiquitina-ligase HUWE1 foi identificada como moduladora dessa via e é relacionada ao câncer por ser capaz de marcar diversos substratos para a degradação proteossomal. É sugerido que HUWE1 apresenta diferentes funções de acordo com o tipo celular e as alterações genéticas envolvidas, sendo, portanto, tumor-dependente. Apesar de amplamente estudada no contexto da tumorigênese, seu papel na leucemogênese permanece em aberto. **Objetivos:** Avaliar o impacto do silenciamento de HUWE1 sobre linhagens de LMA e células-tronco e progenitoras hematopoéticas humanas (HSPCs) com a mutação KRAS^{G12V}. **Materiais e métodos:** Linhagens de LMA e HSPCs CD34⁺KRAS^{G12V} foram transduzidas com partículas lentivirais para silenciamento gênico. Ensaios de citometria de fluxo, proliferação celular, capacidade clonogênica (CFC) e perfil de diferenciação celular foram realizados. **Resultados e discussão:** Após o silenciamento de HUWE1, observou-se redução de aproximadamente 10 vezes na capacidade proliferativa em THP-1, bem como redução de 78% do número de células GFP⁺ em cultura. Em HL-60, a capacidade proliferativa foi reduzida cerca de 10 vezes, no entanto, não foi observada redução da porcentagem de células GFP⁺ em cultura. Esse comportamento antagonístico revela um fenótipo interessante, dado que as células possuem padrões metabólicos distintos: THP-1 é dependente de fosforilação oxidativa, enquanto HL-60 é dependente da via glicolítica. Em HSPCs, observou-se aumento da capacidade proliferativa e da área de formação de cobblestones (CAF) das culturas expressando KRAS^{G12V} em relação ao controle (não transduzidas). Entretanto, as culturas que expressavam KRAS^{G12V} juntamente com silenciamento de HUWE1 demonstraram pior desempenho na capacidade proliferativa, além da redução das CAFs quando comparadas ao controle de transdução (KRAS^{G12V} + SCR). Com relação à CFC, em células expressando KRAS^{G12V}, foi observada média de redução de 71% das colônias do tipo BFU-E e 42% das colônias do tipo CFU-GM em relação ao controle ($p < 0,001$). A combinação da expressão de KRAS^{G12V} e do silenciamento de HUWE1, por sua vez, provocou redução da formação de colônias do tipo BFU-E em relação ao controle em ambos os clones analisados (88 e 92%), além da redução da formação de colônias do tipo CFU-GM em 73% e 84% ($p < 0,001$). Com relação à diferenciação celular, foi observado que, enquanto as células do controle se diferenciaram majoritariamente em neutrófilos (média de 46,3%), as células que apresentavam silenciamento de HUWE1 diferenciaram-se majoritariamente em monócitos e macrófagos (35,3 e 39,8%). **Conclusões:** Os resultados sugerem que HUWE1 desempenha um papel importante em eventos de proliferação

celular, capacidade clonogênica e diferenciação celular de HSPCs no contexto da expressão de KRAS^{G12V}. Ainda, os dados obtidos em linhagens de LMA fornecem indícios de que HUWE1 se relaciona com o metabolismo de células leucêmicas.

346. SEGURANÇA DO USO DE CITARABINA EM ALTAS DOSES EM REGIME AMBULATORIAL

Leão LBC, Rodrigues ALM, Nascimento DMD, Lima JM, Reis MLP, Carneiro TX

Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

Introdução: O tratamento com múltiplos ciclos de citarabina em altas doses vem sendo utilizado mundialmente como terapia de consolidação para Leucemia Mieloide Aguda. Tradicionalmente, o tempo de aplasia prolongado e o potencial risco de neurotoxicidade limitam a administração no ambiente hospitalar. Os benefícios da administração ambulatorial incluem melhor qualidade de vida ao paciente e menores custos institucionais, além de melhor direcionamento dos recursos de internação. Entretanto, existem poucos exemplos na literatura, especialmente no Brasil, sobre a eficácia e segurança do tratamento ambulatorial com citarabina em altas doses. **Objetivo:** O presente estudo tem o objetivo de avaliar os desfechos clínicos relacionados à toxicidade do tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda tratados com citarabina em altas doses em regime ambulatorial. **Métodos:** Foram incluídos 19 pacientes atendidos no Hospital Ophir Loyola (Belém-PA), durante o período de novembro de 2014 a junho de 2017, que realizaram indução com D3A7 ou MEC, obtiveram remissão completa e, posteriormente, realizaram consolidação ambulatorial com citarabina nas doses de 3 g/m², duas vezes ao dia, nos dias 1, 3 e 5 de cada ciclo. Pacientes maiores de 60 anos tiveram a dose reduzida para 1 g/m² duas vezes ao dia. **Resultados:** Dos pacientes incluídos, 52,6% (n = 10) eram do sexo masculino e tinham mediana de idade de 42 anos (17 a 75 anos), sendo 21% (n = 4) dos pacientes com mais de 60 anos. A quantidade de ciclos de citarabina em altas doses realizados variou de 1 até 4, com mediana de 3, sendo que 21% dos pacientes receberam um ciclo, 21% receberam dois ciclos, 11% receberam três ciclos e 47% dos pacientes receberam quatro ciclos. A mediana de tempo de seguimento dos pacientes vivos foi de 6,8 meses, variando de 0,4 a 27 meses. Nenhum paciente do estudo foi submetido a transplante de medula óssea. Nenhum paciente manifestou quadro de neurotoxicidade clinicamente significativo. Em 12 meses, a incidência cumulativa de mortalidade não relacionada à recaída foi 13%, com todos os eventos ocorrendo após o primeiro ciclo. Todos os pacientes que realizaram mais de um ciclo de citarabina em altas doses estavam vivos em 12 meses. **Discussão:** Os dados encontrados neste estudo mostraram-se semelhantes aos demonstrados por Wetzstein et al. (2008), em cujo estudo 43 pacientes receberam 88 ciclos de citarabina em altas doses ambulatorialmente, com 16% dos pacientes acima de 60 anos. Durante os 88 ciclos, não houve nenhum caso de neurotoxicidade clinicamente significativa ($\geq$ grau III), assim como no presente estudo. Girmenia et al. (1999) avaliaram o impacto da idade sobre a possibilidade de tratar pacientes com leucemia mieloide aguda ambulatorialmente e não demonstraram nenhuma correlação entre idade e tolerância ao tratamento. **Conclusão:** O presente estudo, ainda que limitado devido ao pequeno número de pacientes estudados, indica a segurança da consolidação ambulatorial com citarabina em altas doses para pacientes com leucemia mieloide aguda em remissão.

347. PESQUISA DO POLIMORFISMO DE NUCLEOTÍDEO ÚNICO +191 C > A (RS4644) DO GENE LGALS3 EM PACIENTES COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Silva MJLE^a, Azevedo IF^a, Belmont TFM^a, Ó KPD^a, Cavalcanti MDSM^a, Melo RAM^{a,b}

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

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: Na Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) do adulto, diversas variáveis clínicas e biológicas têm sido consideradas de valor prognóstico. Entre estas, temos a idade, o número de leucócitos e plaquetas, o tipo de transcrito PML-RAR α e mutações do gene FLT3. No sentido de melhorar ainda mais os resultados alcançados com os atuais tratamentos, existe uma constante busca por novos marcadores prognósticos. A galectina-3

(gal-3) é uma lectina animal com ação no crescimento, na adesão e agregação celular, no surgimento de metástases e nos mecanismos de resistência a drogas. Estudos apontam que, em altas concentrações, essa proteína pode ser capaz de conferir resistência ao tratamento e menor sobrevida global em casos de leucemias. O polimorfismo de nucleotídeo único (SNP), localizado na região +191 C > A (rs4644) do gene LGALS3, ocasiona a troca de histidina por prolina no resíduo 64 da gal-3 e tem ação sobre os níveis dessa lectina. Assim, o estudo desse SNP pode contribuir para a determinação de um novo marcador prognóstico em pacientes com LAP. **Objetivo:** Pesquisar o SNP +191 C > A (rs4644) do gene LGALS3 e relacionar com variáveis clínico-laboratoriais prognósticas em pacientes adultos com LAP. **Metodologia:** O estudo analítico do tipo transversal foi realizado no Laboratório de Biologia Molecular de Vírus da Universidade de Pernambuco. Foram analisadas amostras de 37 pacientes com LAP, de ambos os sexos, idade igual ou superior a 18 anos, diagnosticados e tratados na Fundação Hemope. A genotipagem foi realizada a partir de amostras de DNA extraído de sangue periférico ou medula óssea, com uso da técnica da RT-qPCR, pela metodologia TaqMan® genotyping Assay. As seguintes variáveis foram analisadas: idade, sexo, leucócitos, plaquetas, hemoglobina, tipo citomorfológico, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativado, dosagem de fibrinogênio, tipo de transcrito PML-RAR α , ocorrência de síndrome de diferenciação e sobrevida. Os dados clínicos e laboratoriais foram obtidos dos registros dos pacientes e da base de dados online da Fundação Hemope. O protocolo de tratamento foi o do Consórcio Internacional sobre LPA (IC-APL 2006). A análise estatística descritiva e comparativa foi realizada com uso do software SPSS 22.0, e a sobrevida global, calculada com base no método de Kaplan-Meier *log-rank*. A significância adotada na análise dos testes de hipótese foi $p < 0,05$. **Resultados:** Quando comparado ao grupo de pacientes com o alelo de referência ($n = 21$), o grupo com o alelo variante ($n = 16$) apresentou níveis mais baixos na leucometria e no tempo de protrombina, além de valores mais elevados na dosagem do fibrinogênio ($p = 0.01$). Quanto às demais variáveis, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, inclusive na sobrevida global. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a presença do alelo variante no SNP +191 do gene LGALS3 confere efeito protetor quanto ao risco de recaída e ocorrência de coagulopatia em pacientes adultos com LAP.

348. INVESTIGATION OF THE MECHANISM OF ACTION OF PTEROCARPAN AND PTEROCARPANQUINONES' NEW COMPOUNDS IN ACUTE LEUKEMIA CELL LINES SENSITIVE OR RESISTANT TO ETOPOSIDE

Pereira MXG^a, Hammes ASO^b, Vasconcelos FC^a, Müller CDB^c, Caffarena ER^b, Costa PRR^d, Asselin E^e, Maia RC^a

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Université du Québec à Trois-Rivières (UQTR), Trois-Rivières, Canada

Introduction: The multidrug resistance (MDR) is an obstacle for the treatment of acute leukemias and the main cause of refractoriness to treatment with topoisomerase inhibitors. Due to high cellular proliferation rate tumors overexpress topoisomerases, turning these enzymes into good targets for the development of new anticancer drugs. In this context, the development of new compounds that are effective on cells with resistance phenotype is necessary. **Objectives:** 1) To evaluate the potential of LQB compounds (LQB -118, -192, -223, -266, -268 and -326) as drug targeting human topoisomerases (hTopo I and II α); 2) To develop acute leukemia cell lines resistant to etoposide (VP-16); 3) To investigate the effect of the most promising compounds in the induction of cell death and inhibition of Akt in cell lines sensitive and resistant to VP-16. **Methodology:** Development of CEM-R and U937-R cell lines by respectively exposing acute lymphoid and myeloid leukemia cells to increasing concentrations of VP-16. Cell viability was assessed by MTT assay and the IC50 was determined. Flow cytometry was used to evaluate the level of MDR proteins, the cell cycle profile and cell death after treatment with LQB-118 or LQB-223. Western blot was used to access the expression of hTopo I and II α , Akt, caspase-3 and PARP. The level of miR-143 was analyzed by qRT-PCR. Molecular modeling studies and biochemical assays were used to investigate the interaction of LQBs with topoisomerases. **Results and discussion:** Among six LQBs evaluated as

topoisomerase inhibitors, only LQB-118 and -223 were effective and also specific to hTopo II α . They act as catalytic inhibitors, without intercalating in DNA. Catalytic agents could target topoisomerases at low levels, which is an advantage over classical inhibitors used in clinic. The docking studies pointed that they bind to the ATPase region of hTopo II α and that the affinity for hTopo II α is higher than hTopo II β , which is relevant since hTopo II β inhibition is associated to cardiotoxicity and genotoxicity. CEM-R and U937-R became respectively 40 and 8 times more resistant to VP-16 treatment compared to each parental cell line. No difference in cell cycle profile was observed between parental and resistant cell lines. All four lineages presented functional BCRP protein and Pgp expression; however, resistant cell lines showed an overexpression of Pgp, especially in U937-R lineage. QRT-PCR showed that miR-143, an hTopo II α regulator, was upregulated in both resistant cell lines, and low levels of hTopo II α protein were detected in these cells by Western blot assays. LQB-118 and -223 treatment reduced cell viability of the resistant lineages at similar concentrations to those used in the parental lineages. Likewise, both LQBs altered the cell cycle, especially the LQB-223 that promoted stop at G2/M in all cell lines evaluated and induced cell death. LQB-118 induced a decrease of Akt, a protein involved in cell survival, and this was not just a consequence of apoptotic induction. Preliminary results suggested that LQB-118 is not targeting Akt for degradation by proteasome and so it could interfere in protein synthesis. **Conclusion:** Our results suggest that LQB-118 and -223 are potential antitumor compounds for the treatment of acute leukemias.

349. TROMBOSE VENOSA CEREBRAL (TVC) NA FASE DE INDUÇÃO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA): RELATO DE CASO

Nishimoto AR^{a,b}, Beletato CK^{a,b}, Beletato TM^a, Oliveira GE^a, Tatibana GKI^a, Freitas EV^a, Pequeno MEC^a, Bressa RC^{a,b}, Bressa JAN^{a,b}

^a Universidade do Oeste Paulista (UNOSTE), Presidente Prudente, SP, Brasil

^b Serviço de Hemoterapia, Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil

Introdução: Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é um subtipo distinto de leucemia mieloide aguda caracterizada por coagulopatia, com elevado índice de mortalidade por eventos hemorrágicos, porém eventos trombóticos também podem estar presentes, sejam decorrentes de características inerentes à patologia ou relacionados ao tratamento da mesma. Principais fatores de risco envolvidos no evento trombótico incluem obesidade, níveis elevados de leucócitos, positividade para CD2/CD15, FLT3-ITD, baixos níveis de fibrinogênio, hipoalbuminemia, níveis elevados de plaquetas, baixo status performance. A trombose venosa profunda é a forma mais comum de eventos trombóticos na LPA, porém eventos em sítios cerebrais, como em seio venoso, embora não sejam comuns, podem ocorrer. **Materiais e métodos:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso com revisão bibliográfica em bancos de dados (Cochrane, PubMed). **Resultados:** APAT, 37 anos, feminina, solteira, natural e procedente de Assis (SP). Há 2 semanas com quadro de equimose difusas pelo corpo e pancitopenia. No exame físico: Regular Estado Geral, descorada (2+/4+), IMC 50,5, com equimoses em membros superiores, inferiores e tronco. Exames: Hb: 8,6 g/dL, plaquetas 21 K/uL, neutrófilos totais 0,870 K/uL, INR 1,2, Relação de Tromboplastina 0,82 e fibrinogênio 0,96 g/L. Realizado mielograma com 66% de blastos promielocíticos e imunofenotipagem compatível com LPA. FISH presença da translocação t(15;17) e PCR com PML-RAR α positivo. Iniciado tratamento quimioterápico conforme protocolo PETHEMA-LPA (2012) com idarubicina e ácido All-trans-retinoico (ATRA/Vesanoid). Durante indução, apresentou menorragia devido a miomatose uterina, sendo iniciado contraceptivo oral (CO) a fim de reduzir fluxo menstrual. No D + 26 da indução, apresenta cefaleia de forte intensidade e posterior crise convulsiva tônico-clônica generalizada. Ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo evidenciou trombo em seio transversal, seios sigmóides e segmentos proximais das veias jugulares internas. Hemograma com Hb 9,3 g/dL, plaquetas 93 K/uL, neutrófilos totais 0,910 K/uL, INR 1,1 e Relação de Tromboplastina 0,73. Iniciada anticoagulação plena com enoxaparina, suspensão CO e associado Marevan. Mielograma normal no D + 60 da indução e sem imunofenótipo anômalo na citometria de fluxo. **Discussão:** O ATRA aumenta a expressão de fator tecidual do endotélio em LPA devido ao aumento da produção de interleucina 1 β . A superexpressão de moléculas de adesão como o VLA-4 (very late antigen-4) e LFA-1 (lymphocyte function-associated-1) na membrana celular de células da LPA resultam em maior adesão celu-

lar ao endotélio. Além disso, acredita-se que os antracíclicos responsáveis por induzir a apoptose devam contribuir para a trombogênese na LPA devido ao aumento de atividade do fator tecidual. O caso em questão evidencia a associação direta do uso do ATRA, para tratamento da doença, com fatores de risco presentes, resultando na trombose de sítios cerebrais distintos. **Conclusão:** O evento trombótico em seio sagital é importante diagnóstico diferencial de cefaleia em paciente em regime de indução quimioterápica para LPA. Embora o uso do ATRA promova um aumento na sobrevida livre de doença, existe incidência de eventos trombóticos em pacientes que recebem essa linha de tratamento.

350. PROGNOSTIC IMPACT OF GENES INVOLVED IN SLIT-ROBO PATHWAY ON OUTCOME OF PATIENTS WITH ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA TREATED WITH ALL-TRANS RETINOIC ACID AND ANTHRACYCLINE-BASED CHEMOTHERAPY

Weinhauser I^{a,b}, Pereira-Martins DA^{a,b}, Rojas CAO^{a,b}, Wagatsuma VMD^{a,b}, Rego EM^{a,b}

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

^b Centro de Terapia Celular e Células Tronco, Ribeirão Preto, SP, Brazil

Objective: The Slit-Robo pathway regulates cell proliferation, angiogenesis and cell motility and is critically involved in the development of vital organs such as breast, lung, liver and eyes. The signaling cascade requests the binding of the glycoproteins Slit1-3 to the transmembrane Robo receptor 1-4. The Slit-Robo pathway was studied in solid tumors such as breast cancer, where the increased expression of ROBO1 and SLIT2 results in the inhibition of the pro-tumorigenic β -catenin pathway. Likewise, in glioblastoma and lung cancer the enhanced expression of SLIT2 is associated with better prognosis. Based on the current results of SLIT2 in solid tumors, we decided to investigate the role of SLIT2 in APL. Hence, we first conducted a preliminary study to analyze whether the gene expression level of SLIT2 and its respective receptors ROBO1-4 can be correlated with better a patient prognosis. **Methods:** We included 23 APL patients (median age: 39, 16-60 years) who were all treated with all trans retinoic acid (ATRA) and anthracyclines according to the IC-APL protocol. Healthy donor bone marrow cells (n = 7; age: 13-60 years) were used as control. Gene expression profile was analyzed by qPCR using the ACTB gene as an endogenous control. Based on the continuous distribution of the evaluated genes on APL samples, we adopted the median value as cut-off to dichotomize APL patients in "low" and "high" SLIT2, ROBO1-4 transcript levels. **Results:** Compared to healthy controls, the SLIT2/ACTB expression level alone was significantly increased in APL patients (p < 0.05). Baseline features were similar between patients with low and high SLIT2, ROBO1-4 expression levels. With a median follow-up of 41 months (range: 1-102 months), the estimated 5-year OS rate was 82% (95% CI: 75-88%) considering all patients. Univariable analysis demonstrated that ROBO1 overexpression was associated with lower OS (38%; 95% CI: 14-63%) compared to higher levels (64%; 95% CI: 34-83%). **Conclusion:** This is the first study to show that the expression level of SLIT2 is increased in APL patients, similar to the reported data on solid tumors. However, in APL enhanced expression of SLIT2 was not associated with an adverse prognosis, but the overexpression of the ROBO1 receptor was. To better understand the link between the Slit-Robo pathway and treatment outcome, we are currently analyzing the impact of Slit-Robo in ATRA-induced granulocytic differentiation.

351. RELATO DE CASO DE NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS BLÁSTICAS PLASMOCITÓIDES COM INFILTRAÇÃO DE SISTEMA NERVOSO CENTRAL: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

Scharff IC, Moura MA, Lopes KRA, Hallack-Neto AE, Oliveira VF, Fernandes PR, Almeida PV, Vivas YAV, Magalhães APS, Ferreira AA

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A neoplasia de células dendríticas blásticas plasmocitoides (NCDBP) é uma doença agressiva e rara, que corresponde a menos de 1% de todos os cânceres hematológicos, sendo mais comum em pacientes do sexo masculino e idosos. A apresentação clínica é heterogênea, com aco-

metimento da pele e da medula óssea. Virtualmente, a doença pode se desenvolver em qualquer órgão, inclusive no sistema nervoso central (SNC). Em 90% dos casos, a NCDBP se manifesta com lesões cutâneas, placas eritematosas ou nódulos, e linfadenopatias. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente diagnosticada com NCDBP e infiltração do SNC. **Relato de caso:** Paciente feminina, branca, 35 anos, procurou atendimento médico em setembro de 2015 para investigação de lesões cutâneas eritemato-papulosas, descamativas e com crescimento progressivo em membro inferior esquerdo (MIE) e membro superior esquerdo (MSE). A avaliação anatomopatológica e imuno-histoquímica da lesão do MSE sugeriu tratar-se de neoplasia linfo-hematopoética com células difusamente positivas para CD43, mas negativas para marcadores de células B (CD20 e CD79) e para marcadores de células T (CD3 e CD5), com uma primeira hipótese diagnóstica de linfoma de células T/NK. Entretanto, a hipótese foi descartada quando a hibridização *in situ* para Epstein Barr vírus (EBV) na biópsia de pele foi negativa. Diante da pesquisa positiva para CD123, do quadro clínico e anatomopatológico chegou-se ao diagnóstico de NCDBP com acometimento cutâneo exclusivo. Foi iniciado tratamento quimioterápico com planejamento de consolidação com transplante de medula óssea autólogo (autoTMO). Porém, com a recusa da paciente em realizar o autoTMO, optou-se por complementar o tratamento com radioterapia. Três meses após o término da radioterapia, a paciente evoluiu com queixa de cefaleia, turvação visual, fotofobia e fonofobia. Exames de imagem evidenciaram lesão infiltrativa em região anterior de base de crânio: selar e paraselar, periorbitária, clivus, seios cavernosos e cavos de Meckel. Havia celularidade aumentada no liquor. Biópsias de cavum e região nasal revelaram proliferação linfóide difusa, com imuno-histoquímica confirmando a NCDBP. **Discussão:** A NCDBP é uma doença rara e agressiva, com apresentação clínica variável, que deve ser considerada dentro do diagnóstico diferencial das leucemias e linfomas com acometimento cutâneo. Além da pele, os pacientes apresentam infiltração da medula óssea e dos linfonodos, e no decorrer da doença, acometimento de outros órgãos, sendo o envolvimento do SNC incomum e pouco relatado. O diagnóstico pode ser baseado na expressão imunofenotípica dos marcadores CD4, CD56, CD123 e TCL-1 e na ausência de expressão dos marcadores de linfócitos B ou T. A estratégia de tratamento ideal ainda não foi estabelecida para a NCDBP. Esquemas quimioterápicos semelhantes aos usados para o tratamento de linfomas não Hodgkin ou leucemias agudas têm sido utilizados, com taxa de resposta bastante variável. Após a remissão, o autoTMO parece proporcionar maior sobrevida livre de doença, independentemente do tipo de regime de indução. **Conclusão:** As dificuldades no diagnóstico e o prognóstico reservado devem-se à raridade e ao desconhecimento da NCDBP, o que dificulta a definição do tratamento adequado, resultando em sobrevida média de aproximadamente um ano.

352. LEUCEMIA DE PLASMÓCITOS: RELATO DE CASO

Alcantara EM, Garcia KC, Zuppani LB, Seiki MO, Maluf MM

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar caso de leucemia plasmocitária em paciente atendido em hospital universitário na cidade de São Paulo. **Material e métodos:** Descreve-se caso do paciente CAN, 63 anos, com diagnóstico prévio de doença pulmonar obstrutiva crônica, em acompanhamento ambulatorial. Sem outras queixas. Realizando exames de rotina, apresentou hemograma sugestivo de processo linfoproliferativo, provável paraproteíemia. A imunofixação e eletroforese de proteínas demonstraram hipergamaglobulinemia, às custas de IgG. Internado, o quadro hematológico evoluiu rapidamente, passando a apresentar células blásticas com morfologia sugestiva de plasmoblastos no hemograma. O diagnóstico de leucemia de plasmócitos foi corroborado pela biópsia de medula, imuno-histoquímica e imunofenotipagem. **Resultados:** O hemograma de entrada apresentava contagens globais normais, com rouleaux e presença de 47% de células linfoplasmoides, morfologicamente sugestivas de macroglobulinemia. Dosagens bioquímicas apresentavam-se normais. A eletroforese de proteínas revelou hiperproteinemia de 11,59 g/dL, com hipergamaglobulinemia 47,7%; a imunofixação demonstrou aumento de IgG 7159 mg/dL. Dosagem de β 2 microglobulina aumentada: 4 mg/L. Com esses resultados, o diagnóstico voltava-se para mieloma múltiplo. Os hemogramas subsequentes passaram a apresentar 25-45% de células imaturas, morfologicamente sugestivas de plasmoblastos. A biópsia de medula óssea demonstrou o infiltrado por células plasmocitárias, caracterizadas imuno-histoquímica e imunofenotipicamente. **Discussão:** A leucemia de plasmócitos é uma desordem linfoproliferativa rara, ca-

racterizada pela presença de mais de 20% de plasmócitos em sangue periférico. Pode ser primária, mas em 40% há o diagnóstico prévio de mieloma múltiplo. Morfológicamente, os plasmócitos são ovais, com citoplasma intensamente basofílico abundante e núcleo redondo e excêntrico, com cromatina densa e grumosa; habitualmente, não aparecem no sangue periférico. Formas imaturas (proplasmócitos e plasmoblastos) apresentam cromatina menos condensada, nucléolo proeminente e alta relação núcleo-citoplasmática. O prognóstico dos pacientes é ruim, com sobrevida média de 18 a 20 meses, principalmente nos casos de doença secundária. O caso em questão apresentava inicialmente alterações importantes na morfologia dos linfócitos, com a presença de células linfoplasmoides sugestivas de macroglobulinemia. A suspeita foi descartada com o encontro de hipergamaglobulinemia IgG. Paciente evoluiu com aparecimento de células jovens no sangue periférico, contribuindo para o diagnóstico de leucemia de plasmócitos. **Conclusão:** Salientamos a importância da análise morfológica acurada do hemograma. O achado de alterações morfológicas da série linfoplasmocitária contribui fundamentalmente para o diagnóstico rápido de doenças do grupo das paraproteinemias.

353. PIP4K2A AND PIP4K2C LEVELS IMPACT CLINICAL OUTCOMES OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS

Lima K^a, Coelho-Silva JL^b, Machado-Neto JA^b

^a Departamento de Análise Clínica, Toxicológica e Bromatológica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Objectives: PIP4K2 is a lipid kinase family that contains three members, PIP4K2A, PIP4K2B and PIP4K2C. These proteins phosphorylate PtdIns5P at the position four of the inositol ring producing PtdIns4,5P₂, which is important for phosphoinositide signal transduction pathways. PIP4K2A is the most characterized member of the PIP4K2 family in the field of hematology. PIP4K2A is a nuclear and cytoplasm protein widely expressed in leukemia cell lines, and potentially involved in erythroid differentiation. Using a targeted knockdown screen, PIP4K2A was identified as an important gene for proliferation, clonogenicity and survival of acute myeloid leukemia (AML) cells. In addition, the important role of PIP4K2A and PIP4K2B in malignant phenotype has been described in solid tumors with TP53 mutation. The functions of PIP4K2B and PIP4K2C are poorly understood in the context of hematology. Despite the extensive knowledge on the AML molecular basis gained in recent years, the high mortality rates indicate the need for identification of molecular markers and novel potential targets for the disease. The aim of the present study was to investigate the impact of PIP4K2A, PIP4K2B and PIP4K2C mRNA expression on clinical outcomes of AML patients included in the TCGA (2013) study. **Materials and methods:** PIP4K2A, PIP4K2B and PIP4K2C mRNA expression data from RNAseq analyses of 173 AML patients included in the TCGA (2013) study were obtained through the CBio portal for cancer genomics (<http://www.cbioportal.org>). The mRNA levels' data were expressed as z-Score and were dichotomized according to the median values. For comparisons between groups, Kruskal-Wallis test and Dunn post-test were used. For survival analyses, log-rank test and Cox regression were used, as appropriate. Factors that presented P-values ≤ 0.10 in univariate analyses were included in multivariate analyses. A P-value < 0.05 was considered significant. **Results:** PIP4K2A and PIP4K2C mRNA levels were significantly increased in AML patients with intermediate (p < 0.001) and poor (p < 0.05) risk groups compared to good cytogenetic risk group. PIP4K2B expression was similar among AML patients stratified by cytogenetic risk. In univariate analyses, high PIP4K2A expression negatively impacted disease-free survival (DFS) (hazard ratio: 1.65, 95% IC: 1.07-2.55; p = 0.02) and overall survival (OS) (1.50, 1.03-2.17; p = 0.03), while PIP4K2C impacted OS (1.46, 1.01-2.11; p = 0.04) in AML patients. PIP4K2B mRNA levels did not impact the clinical outcomes of AML patients (all p > 0.05). In the AML cohort studied and with confounding factors included, white blood cell count was an independent predictor for DFS, while age, white blood cell count and cytogenetic risk were independent predictors for OS (all p < 0.05). However, PIP4K2A and PIP4K2C expressions were not independent factors for clinical outcomes. **Discussion and conclusion:** Increased PIP4K2A and PIP4K2C mRNA levels were observed in the intermediate and poor cytogenetic risk groups, and both genes impact the clinical outcome of AML patients. The fact that PIP4K2A and PIP4K2C expressions do not

become independent factors for survival outcomes may be related to their association with cytogenetic risk. Our study provides additional evidence of the involvement of members of the PIP4K2 family, specially PIP4K2A and PIP4K2C, in AML. **Supported by:** FAPESP, CAPES and CNPq.

354. CONSTRUÇÃO DE PLASMÍDEOS PARA A QUANTIFICAÇÃO DO REARRANJO MOLECULAR PML/RAR EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Júnior ACMDS^{a,b}, Souza AR^b, Nonino A^a, Lima BD^b

^a Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, DF, Brasil

^b Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A Leucemia Promielocítica Aguda (LPA) é uma das leucemias agudas de melhor prognóstico, mas com alto risco de mortalidade precoce, principalmente por complicações hemorrágicas. O Teste de PCR para o rearranjo molecular PML-RAR α , gerado pela translocação entre os cromossomos 15 e 17, permite diagnóstico definitivo e rápido da LPA, o que é essencial para melhorar os desfechos dessa patologia ao permitir a introdução precoce da terapia específica baseada em retinoides e suporte hemoterápico. O teste de PCR para PML-RAR α também permite o monitoramento de Doença Residual Mínima (DRM) dos pacientes no decorrer do tratamento. A presença de DRM positiva, em qualquer momento após a fase de consolidação da remissão, indica doença de mau prognóstico e necessidade de mudança terapêutica. A transcrição reversa seguida do PCR em tempo real quantitativo (RT-qPCR) permite a detecção mais confiável dos transcritos e a avaliação da qualidade da amostra (pela amplificação em paralelo de um gene constitutivo) e pode anteceder a detecção de recidiva molecular. Apesar da crescente disponibilidade de tecnologias que permitem executar a qPCR, são poucos os centros de pesquisa que possuem os plasmídeos usados na confecção das curvas padrão necessárias para a metodologia. **Materiais e métodos:** As sequências gênicas específicas dos pontos de quebras BCR1 e BCR3 foram obtidas por PCR convencional e analisadas em eletroforese de agarose 2%. Os fragmentos amplificados, então, foram clonados no vetor pGEM-T Easy (Promega) e posteriormente os plasmídeos contendo os fragmentos de interesse foram selecionados usando o sistema X-Gal em *Escherichia coli* (DH5 α) transformadas. Clones positivos foram crescidos em meio líquido e submetidos à extração de DNA plasmidial. A inserção da sequência gênica de interesse foi confirmada avaliando o perfil de digestão do plasmídeos com uso de enzimas de restrição, bem como por meio de PCR convencional e de PCR em tempo real usando o sistema TaqMan® específico para cada um dos pontos de quebra prestigiados. **Resultados e discussão:** Diversos clones BCR1 e BCR3 positivos foram obtidos, indicando que o processo de clonagem e de transformação das bactérias foi eficiente. O DNA plasmidial, depois de digerido, liberou a região de inserto com fragmento de tamanho equivalente ao clonado. As PCR convencionais também mostraram a amplificação de sequências gênicas com tamanhos compatíveis aos esperados para as quebras BCR1 e BCR3. Finalmente, os plasmídeos confeccionados foram capazes de positivar as reações de PCR em tempo real usando sondas e iniciadores específicos para as quebras BCR1 e BCR3, o que possibilita uso desses plasmídeos na confecção das curvas padrão. **Conclusão:** Foram obtidos plasmídeos que contêm os fragmentos gênicos de interesse, que permitem seu uso na execução de metodologias baseadas em reações de PCR em tempo real capazes de estimar o número de cópias do rearranjo PML-RAR α expressos em cada amostra testada, possibilitando que, no decorrer do tratamento, a resposta molecular de cada paciente possa ser avaliada. Ademais, diferentemente dos plasmídeos comerciais, os plasmídeos obtidos neste trabalho podem ser replicados em qualquer laboratório com estrutura relativamente simples, tornando a detecção quantitativa desses transcritos mais econômica.

355. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME EM USO DE HIDROXIUREIA: RELATO DE CASO

Landau MB, Bulak R, Reis TLR, Santos LCD, Silva EEF, Abdo JM, Lyra ACB, Madeira MRC, Bruno FEM

Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

J.T.J.M., 25 anos, com diagnóstico de anemia falciforme, foi admitida no Serviço de Emergência com quadro de dor abdominal difusa, metrorragia

iniciada 1 mês antes e dor em membro superior esquerdo. No exame físico, estava lúcida, hipocorada 3+/4+, hidratada, anictérica, acianótica e eupneica. Abdomen: flácido, pouco doloroso à palpação profunda difusamente, fígado a 4 cm RCD e presença de equimoses. Em uso de hidroxiureia 1 g/dia iniciada 3 anos antes, ácido fólico e enalapril para tratamento de nefropatia. Exames demonstraram Ht 13,1%, Hb 4,5 g%, VCM 97 fL, HCM 33,3 pg, CHCM 34,4 g/dL, RDW 21,5%, leucócitos 46.300, dos quais 34.429 mm³ blastos, plaquetas 78.000/mm³, TAP 54%, INR 1,51, TTP 48s, relação P/C 1,45, LDH 241 U/L (ref. 140-271 U/L), ureia 8 mg/dL, creatinina 0,3 mg/dL, PCR 6,88 mg/dL, VHS 27 mm, ácido úrico 4,6 mg/dL, D-dímero 17.400 µg/L (ref. < 583 µg/L). Hematoscopia de sangue periférico: presença de blastos com núcleo bi-lobulado, com cromatina frouxa, nucléolo evidente, citoplasma hipogranular, não foram observados bastonetes de Auer. Mielograma sem possibilidade de coleta de material (aspirado seco). Imunofenotipagem de sangue periférico: blastos com marcação CD45 positivo fraco, CD34 positivo, CD38 positivo, HLA-DR negativo e TdT negativo. CD13, CD33, CD36, CD64 (fraco) e MPO: positivos. CD11b, CD11c, CD14, CD15, CD16 e CD117: negativos. Antígenos linfoides B e T CD10, CD19, CD22, CD79a, IgM CD3, cCD3, CD4, CD7 e CD8: negativos. Antígenos NK: CD56: negativo. Antígenos eritrocíticos: CD36 e CD71: negativos. Antígenos megacariocíticos: CD42b e CD61: negativos. Citogenética 46, XX, inv(9) (p12q13)c, t(15;17) (q24; q21) [9] / 47, idem, +8 [4] / 46, XX, inv(9) (p12q13) c[7]. Em 13 células analisadas, foi visualizada translocação entre os cromossomos 15 e 17, sendo que, em quatro destas, foi observado também um cromossomo 8 adicional. O diagnóstico sugeria LMA promielocítica variante. Foi iniciado tratamento com protocolo "7 + 3" com idarubicina e ácido all-trans retinoico (ATRA). Evoluiu com melhora da metrorragia, normalização do coagulograma e redução do D-dímero de forma significativa após o início do ATRA (de 17.400 µg/L para 2540 µg/L após 4 dias do uso deste). Nos primeiros dias de internação, foi observado edema em membro inferior direito. Diagnosticada trombose venosa profunda, sendo realizada anticoagulação com enoxaparina. Seguiu tratamento conforme protocolo PETHEMA com evolução favorável. Exames de controle após o término da fase de consolidação demonstraram normalização da citogenética, e a pesquisa para PML-RARa foi negativa. Paciente encontra-se na fase de manutenção do tratamento. O uso da hidroxiureia em pacientes com anemia falciforme aumenta a sobrevida e reduz os sintomas da doença, como as crises algícas. Alguns casos de doenças mieloproliferativas e leucemias agudas foram descritos em pacientes com anemia falciforme em uso de hidroxiureia, porém são casos raros e não há fisiopatologia e associações bem definidas.¹ Este caso chama atenção sobre a possibilidade dessa associação e a necessidade de mais estudos com a finalidade de melhor diagnosticar e controlar de efeitos adversos tardios do tratamento com hidroxiureia.

Referência:

Taylor JG, Darbari DS, Maric I, McIver Z, Arthur DC. Therapy-related acute myelogenous leukemia in a hydroxyurea-treated patient with sickle cell anemia. *Ann Intern Med.* 2011;155:722-4.

356. NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS: RELATO DE CASO

Nunes AL, Vidor S, Fenili AC, Moreno FL, Catelli DH, Fassina KZ, Zanotelli C, Schuh HA, Ribas JF, Capra MEZ

Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC, Brasil

Introdução: A neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (NCDPB) é uma doença hematológica rara e clinicamente agressiva, que compreende 0,7% dos linfomas cutâneos primários, sendo que uma pequena porção deles apresenta-se sem lesões cutâneas. É uma doença que pode cursar com envolvimento de medula óssea e apresentação leucêmica em qualquer idade, mas é mais prevalente em homens adultos. Embora a NCDPB apresente alterações citogenéticas e moleculares, como o aumento no número de cópias do DNA genômico de *p18*, *p16*, *p27* e *RB1* e mutações nos genes *TET2*, *TP53*, *FLT3-ITD*, não há descrição de nenhuma anomalia exclusiva ou patognomônica dessa classe. A apresentação clínica típica é com lesões cutâneas, tumorações violáceas, equimoses ou placas, localizadas ou generalizadas, associadas a linfadenopatia e esplenomegalia. Acometimento hepático ocorre principalmente em pacientes com doença medular, e também está descrito acometimento de amígdalas, seios paranasais, olhos, pulmões, sistema nervoso central (SNC) e paravertebral. O diagnóstico é feito com biópsia de pele e realização de imuno-histoquímica. Análise da medula óssea, com imunofenotipagem, se faz necessária, dada a incidência de casos com apresen-

tação leucêmica da doença. Os marcadores necessários para o diagnóstico incluem CD123 (interleucina-3 de cadeia α), BDCA-2/CD303, TCL1 e SPIB. Quanto ao tratamento, tem sido proposto que a NCDPB seja tratada em adultos com regime semelhante ao utilizado para leucemia linfocítica aguda ou linfoma não Hodgkin agressivo, consolidado depois com TMO alogênico. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com diagnóstico de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas atendido no Serviço de Hematologia do Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Porto Alegre (RS). **Relato de caso:** Paciente A.E.S, 52 anos, tabagista e etilista prévio, procurou atendimento após 3 meses com queixas de fadiga e emagrecimento de 10 kg no período. No exame físico, apresentava-se letárgico, com dificuldades de entendimento, diminuição da audição, emagrecido, com tumorações disseminadas de coloração violácea, algumas descamativas. Exames laboratoriais mostravam bicitopenia (Hb 4,8 g/dL e 9.000 mil/uL plaquetas), além de presença de blastos em sangue periférico (leucócitos 5.200 uL com 5% blastos). Tomografias evidenciaram linfonodomegalias submandibulares, parótidas, cervicais, axilares e fossa supraclavicular (maior medindo 1,5 x 0,9 cm); presença hepatoesplenomegalia. Paciente ao ser transferido para esse serviço já havia realizado biópsia de linfonodo cervical, cujo resultado evidenciou proliferação linfóide atípica. O diagnóstico foi realizado então por imunofenotipagem de medula óssea, compatível com NCDPB e invasão de SNC. Já havia sido iniciada corticoterapia com prednisona, com boa resposta inicial, apresentando melhora aparente do quadro geral. Conforme discutido no serviço, foi iniciada quimioterapia com protocolo HyperCVaD. Paciente segue em tratamento, apresentando remissão da doença. **Conclusão:** A neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas é uma doença rara, que pode cursar com envolvimento medular e que necessita de tratamento rápido e efetivo, o que pode melhorar os desfechos dessa patologia. Nesse relato, observa-se resposta ao HyperCVaD, mas mostram-se necessários novos estudos para melhor compreensão e tratamento desse grupo de pacientes.

357. LEUCEMIA AGUDA: PARÂMETROS DO HEMOGRAMA AO DIAGNÓSTICO

Osternack BR^{a,b,c}, Vieira LSM^b, Portela ML^b, Rosati R^a

^a Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

^b Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil

^c Centro de Genética Molecular e Pesquisa do Câncer em Crianças (CEGEMPAC), Curitiba, PR, Brasil

Objetivos: Analisar a correlação da concentração de hemoglobina (cHB), contagem de plaquetas e leucócitos totais em hemogramas de pacientes com diagnóstico de leucemia aguda (LA) e dados da literatura para sustentar a necessidade de sua avaliação integrativa. Este estudo possui o objetivo de auxiliar a conduta médica na interpretação do hemograma e na análise de laboratoristas em hemogramas com suspeita de LA. **Material e métodos:** Estudo observacional e quantitativo que envolveu a avaliação de parâmetros hematológicos de 69 hemogramas de pacientes pediátricos com diagnóstico de LA do município de Curitiba entre 2013 e 2015. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdades Pequeno Príncipe (CEP/FPP) sob o número 736.327/2014. Os parâmetros hematológicos foram analisados por meio do programa Excel, utilizando média para a cHB e mediana para leucócitos e plaquetas. **Resultados:** Foram analisados 69 hemogramas de pacientes pediátricos, com média de 7 anos de idade, diagnosticados com LA. Dos parâmetros hematológicos observados, 83% dos casos apresentaram anemia e 80% trombocitopenia. O valor de leucócitos variou, sendo que, em 41% dos casos, houve leucopenia, 29% leucocitose e 30% leucócitos normais. A mediana da contagem de leucócitos totais foi de $2,91 \times 10^9/L$ e de plaquetas totais, $112,5 \times 10^9/L$. A média da concentração de hemoglobina foi de 9,1 g/L. O número de casos de anemia com valores de hemoglobina $\leq 7,0$ g/L foi de 26 e, com plaquetas totais $\leq 20 \times 10^9/L$, obteve-se 19 casos. Entretanto, houve 12 hemogramas que não apresentaram anemia, sendo que dez deles seguiram com leucopenia ou contagem normal de leucócitos ($n = 46$) e dois com leucocitose ($n = 20$). **Discussão:** As LAs são caracterizadas inextricavelmente pela expansão clonal de precursores mielóides e/ou linfóides em medula óssea, que, na maioria dos casos, podem ser visualizadas em extensão sanguínea. No seu diagnóstico, a maioria dos hemogramas analisados apresenta quadro de anemia e/ou trombocitopenia, independentemente do valor total de leucócitos (Sousa et al., 2015). Essas características já estão bem estabelecidas e devem ser muito bem avaliadas, pois anemia e trombocitopenia podem estar presentes e

seguirem concomitantemente ou não nas neoplasias hematológicas e também em outras patologias (Izak & Bussel, 2004). Para Vardiman et al. (2008) e Sousa et al. (2015), a avaliação da concentração de hemoglobina e a contagem total de plaquetas são essenciais no momento de leitura do hemograma, especialmente quando a intensidade da anemia (somente no diagnóstico) é um fator de prognóstico. Quando avaliada a intensidade da anemia e da trombocitopenia, observou-se que 38% dos casos necessitaram de concentrado de hemácias, e 28%, de concentrado plaquetário (ANVISA, 2004; Bittencourt et al., 2012), sendo observadas práticas transfusionais, seja no diagnóstico ou durante seu tratamento. **Conclusão:** Pela observação dos dados analisados de nossa população, juntamente com os observados em literatura, concluímos e reforçamos que a interpretação do hemograma no diagnóstico de LA deve relacionar leucograma, hemoglobina e contagem de plaquetas e as linhagens separadamente; portanto, a suspeita de LA sem quadro de anemia e/ou trombocitopenia diminui a probabilidade do seu diagnóstico.

358. DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA POR CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA COM QUATRO CORES

Falasco BF, Barroso RS, Piratelo AS, Konecni CA, Lopes GO, Silva MCA, Carvalho MAV, Beirigo MLR, Martins MT, Sales MM

Divisão de Laboratório Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA) e investigação de Doença Residual Mínima (DRM) por imunofenotipagem por Citometria de Fluxo (CF) e investigar o papel da plataforma de quatro cores no monitoramento e prognóstico da doença por meio da pesquisa de DRM. **Material e métodos:** Estudo clínico-epidemiológico retrospectivo e descritivo dos pacientes atendidos pelo serviço de CF do Laboratório Central HCFMUSP nos anos de 2015 e 2016 para diagnóstico e/ou pesquisa de DRM de LMA. As variáveis analisadas incluíram idade e gênero dos pacientes, classificação das leucemias e resultado de DRM. Foi utilizada plataforma de quatro cores com os seguintes anticorpos monoclonais: CD3, CD4, CD7, CD8, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD33, CD34, CD36, CD38, CD45, CD56, CD117, HLA-DR, mieloperoxidase e TdT conjugados aos fluorocromos FITC, PE, PERCP e APC. Os citômetros utilizados foram FACSCalibur e FACSCanto II (BD) e Navios (Beckman Coulter), e a análise foi realizada nos softwares Infinicyt e Kaluza. Os dados foram coletados nos arquivos físicos e no Sistema de Informações Laboratoriais, e as análises estatísticas foram realizadas no software Microsoft Excel. **Resultados:** Das 333 amostras analisadas (sangue periférico e medula óssea), 137 eram para diagnóstico e 196 para avaliação de DRM. Essas amostras correspondiam a 175 pacientes, com predomínio do sexo feminino (55%) sobre o masculino (45%), sendo 38% na faixa de 0 a 18 anos, 49% de 19 a 60 anos e 22% acima de 60 anos. No diagnóstico, 23% eram Leucemia Promielocítica Aguda e 77% outras LMAs, das quais 2% eram linhagem ambígua (B/Mieloide). Na pesquisa de DRM, 101 foram negativas, 44 positivas e 18 recaíram. Das positivas, seis pacientes apresentaram recaída no *time point* seguinte à avaliação; por sua vez, entre as DRMs negativas, apenas cinco pacientes recaíram. Seis casos foram quimiorresistentes, e 27 amostras foram inconclusivas. **Discussão:** A LMA é uma doença clonal que resulta em prejuízo à hematopoiese, e a porcentagem de cura global está entre 35 e 40% para menores de 60 anos e 5 e 15% acima dessa idade. A maioria dos pacientes de baixo risco atinge a remissão completa na fase inicial da terapia, porém apresenta alta taxa de recaída. Nesse sentido, é imprescindível o monitoramento do tratamento para orientar a conduta clínica e antecipar a recaída. A CF é fundamental tanto no diagnóstico como no acompanhamento desses pacientes, sendo uma técnica rápida e específica. O estudo demonstrou que, juntamente com a citomorfologia, a CF firma o diagnóstico definitivo e permite a avaliação de DRM, e evidenciou que, em seis casos de recaída, a CF de quatro cores foi capaz de detectar a presença de DRM previamente, predizendo a recaída, tendo relação com o prognóstico da doença. Contudo, os casos de recaída com DRM negativa alertam para a importância de minimizar as limitações da técnica de quatro cores, especialmente devido ao número reduzido de combinações antígeno/fluorocromo possíveis em um mesmo tubo, restringindo uma análise mais ampla e completa das expressões antigênicas capazes de indicar blastos residuais resistentes. **Conclusão:** A imunofenotipagem por CF de quatro cores permite o diagnóstico e monitoramento (DRM) de pacientes com LMA; entretanto, a utilização de

plataformas com a combinação de mais cores (8 ou 10) deverá aumentar a sensibilidade/especificidade da técnica.

359. TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA FILADÉLFIA NEGATIVO COM O PROTOCOLO GRAALL 2003: EXPERIÊNCIA EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA AMAZÔNIA

Leão LBC, Rodrigues ALM, Nascimento DMD, Reis CRMD, Lima JM, Reis MLP, Carneiro TX

Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Relatar resultados do tratamento de pacientes com LLA submetidos à quimioterapia com protocolo GRAALL 2003 no serviço de hematologia do Hospital Ophir Loyola, em Belém (PA). **Métodos:** Foram incluídos 22 pacientes com diagnóstico LLA atendidos no hospital entre 2015 e 2017, com idade entre 19 e 43 anos, com PCR negativo para mutação BCR-ABL. **Resultados:** Pacientes tratados eram 59% do sexo masculino e 59% portadores de LLA B com mediana de idade de 28 anos (19 a 43). A mediana de tempo de seguimento dos pacientes vivos foi de 10 meses (1 a 19). Foi observado que 18,1% (n = 4) dos pacientes foram a óbito durante a indução, ao passo que 17% foram a óbito após obtenção de remissão completa. A sobrevida global foi de 36,4% em 15 meses, com mediana de 5,7 meses (IC 95%, 0,45 a 23 meses), sendo de 62,2% para pacientes com LLA T e de 17,6% para LLA B. A sobrevida livre de eventos (óbito ou recaída) foi de 20% em 15 meses. Apesar de ser realizado encaminhamento rotineiro de pacientes de alto risco para centros transplantadores, nenhum paciente do estudo foi submetido a transplante de células progenitoras no período de seguimento. **Discussão:** Os dados encontrados no presente estudo divergem dos relatados por Huguet et al. (2009), nos quais houve 4% de óbito durante a indução da quimioterapia (vs. 18,1%) e 2% dos pacientes evoluíram a óbito em remissão completa (vs. 17%). A sobrevida global encontrada de 36,4% em 15 meses também foi consideravelmente inferior à demonstrada por Huguet et al. (2009) de 80% no mesmo período, assim como também é discrepante a sobrevida livre de eventos apresentada por esse autor de 70% em 15 meses (vs. 20%). A falta de acesso dos pacientes ao transplante de células-tronco hematopoéticas também teve impacto sobre os resultados deste estudo. **Conclusão:** O protocolo GRAALL 2003 obteve elevadas taxas de remissão na população estudada. Apesar do pequeno número de pacientes, devido à mortalidade não relacionada à recaída de 35%, é importante observar cautelosamente a aplicação desse protocolo em nossa região.

360. LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E SARCOMA GRANULOCÍTICO

Molin CF, Catelli DH, Flogliatto LM, Freja AFG, Ludwig MV, Durigon G, Vargas A, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa crônica clonal caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph). Os pacientes com LMC possuem a proteína BCR-ABL e sua hiperatividade desencadeia a liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da doença. A crise blástica assemelha-se a uma leucemia aguda, na qual predomina o acúmulo progressivo de células imaturas (mieloblastos e promielócitos) na medula óssea ou sangue periférico. Nessa fase, a anemia se intensifica, e pode haver um quadro hemorrágico com gravidade variável, febre e piora do estado clínico de modo geral. **Objetivo:** Descrever o caso clínico de uma paciente de 36 anos, cujo diagnóstico de LMC foi realizado em 2009 e evoluiu com sarcoma granulocítico em 2017. **Materiais e métodos:** C.F.A., feminino, 36 anos, branco, diagnosticado de LMC em 2009, em uso de imatinibe e apresentando resposta molecular profunda sustentada. Em 2015, apresentou perda da resposta molecular e citogenética, atribuída à má adesão à medicação devido a doença psiquiátrica grave. Fez uso de nilotinibe e posterior dasatinibe, permanecendo apenas com resposta hematológica. Em novembro de 2016, iniciou com astenia importante, febre e linfonodomegalias em região cervical, axilar e inguinal. Foi submetida a biópsia de medula óssea, com aspirado *dry tap* e extensa fibrose estromal. Realizado biópsia linfonodal evidenciando neoplasia de alto grau de linhagem de linfóide/mieloide. Com a presença dos marcadores mielóides a imuno-histoquímica: CD 43, e mie-

loperoxidase. Foi optado por dasatinibe na dose de 140 mg/dia, indicada para crise blástica, uma vez que intensa fibrose medular teria pouca resposta a altas doses de quimioterapia. A paciente foi a óbito 4 meses após diagnosticado o sarcoma granulocítico. **Conclusões:** A paciente apresentou evolução para crise blástica – sarcoma granulocítico – na imunohistoquímica, a positividade para os marcadores mieloperoxidase, CD 43 e alto índice mitótico favorecem o diagnóstico de sarcoma granulocítico, uma vez que a negatividade de marcadores linfoides como CD20, CD79, CD 5, CD 3 desfavorece a marcação para linfoproliferação. Com o advento das novas terapias para LMC e seus positivos desfechos, cada vez menos observam-se casos semelhantes a esse.

361. LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PRIMÁRIA: RELATO DE DOIS CASOS

Costa VA, Silva PM, Souza FAC, Souza BVS, Pereira DR, Junior HNM, Medeiros BAG, Santos IMF, Monteiro ADPF, Eduardo JM

Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar dois casos de Leucemia de Células Plasmáticas Primária (LCPp) diagnosticados no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo. **Material e métodos:** Revisão bibliográfica e levantamento de dados em prontuário. **Resultado:** Caso 1: MAMK, 68 anos, feminina, branca, com passado de artrite reumatoide, sem alterações prévias no hemograma. Em outubro de 2016, interna com quadro de pneumonia e bicitopenia (anemia normo/normo e plaquetopenia), sendo iniciado tratamento. Evoluiu com leucocitose e presença de blastos na periferia com características morfológicas de células plasmocitárias. Realizado laboratório diagnóstico para leucemias, confirmando a hipótese de LCPp. A análise imunofenotípica de aspirado de medula óssea evidenciou a presença de 23% células plasmocitárias com expressão do CD38 e CD138 e expressão aberrante de CD 56. Durante a internação, evoluiu com choque séptico e insuficiência renal aguda (IRA), indo a óbito. Caso 2: RMS, 59 anos, feminina, branca, sem comorbidades, há 15 dias com adinamia, náuseas e vômitos e sangramento de cavidade oral. No exame físico com púrpuras difusas, sem evidência de linfonodomegalias e hepatoesplenomegalia. O hemograma apresentava leucocitose e bicitopenia (anemia e plaquetopenia), a análise imunofenotípica de sangue periférico revelou presença de 70% de células com fenótipo aberrante e expressão dos marcadores de linhagem plasmocitária CD38 e CD138. No terceiro dia, evoluiu com insuficiência respiratória aguda hipoxêmica com infiltrado pulmonar, sendo iniciado antibiótico de amplo espectro. Além disso, apresentou IRA com proteinúria de 24h (posteriormente confirmada a eliminação de IgG lambda). Dois dias depois, a paciente evoluiu com hemorragia alveolar, sendo transferida para UTI, e evoluiu com insuficiência respiratória e instabilidade hemodinâmica, com óbito no 6º dia de internação. **Discussão:** A LCP primária é a mais agressiva forma de neoplasia de plasmocitária, manifestando-se como uma leucose aguda em doente sem diagnóstico prévio de Mieloma Múltiplo (MM). Seu diagnóstico é confirmado na presença de células plasmáticas acima de 2.000 plasmócitos/mm³ ou fração maior que 20% no diferencial de leucócitos na análise de sangue periférico. Como observado no caso 2, os pacientes com LCPp tendem a ser mais jovens (50 a 59a), contudo, o caso 1 apresentou-se em uma faixa etária superior (65 a 70a). Há relatos de maior incidência em afro-americanos que em caucásianos tanto na LCPp como no MM. Não há prevalência de sexo, embora os dois casos relatados tenham ocorrido em mulheres. Clinicamente, apresenta-se com citopenias isoladas (raro) ou combinadas. Pode haver infiltração de órgãos tanto linfoides como não linfoides. Além disso, na LCPp o acometimento renal explica-se pela maior eliminação de imunoglobulinas de cadeia leve na urina. A sobrevivência na LCPp é curta devido à sua apresentação agressiva com complicações graves que levam à morte precoce nos primeiros meses a partir do diagnóstico, como demonstrado em ambos os casos citados e com tratamento ainda pouco eficaz. **Conclusão:** Os casos de LCPp citados são de interesse científico, dada sua rara ocorrência com apresentação heterogênea, comportamento agressivo e prognóstico reservado.

Referência:

Fernández de Larrea C, Kyle RA, Durie BG, Ludwig H, Usmani S, Vesole DH, et al.; International Myeloma Working Group. Plasma cell leukemia: consensus statement on diagnostic requirements, response criteria and treatment recommendations by the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2013;27:780-91.

362. RARA LLA-B DE CRIANÇA COM AMPLIFICAÇÃO DO ETV6 ALÉM DO RUNX1

Perazzio ADSB^a, Gonçalves MV^a, Sandes AF^a, Barros DFH^b, Chauffaille ML^a

^a Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^b Santa Casa de Misericórdia de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) é comum na infância, perfazendo 80% das leucemias nessa faixa etária, com pico de incidência entre 2-5 anos de idade. É uma doença heterogênea, e a identificação de alterações cromossômicas e genéticas é importante para caracterizar o subgrupo e prognóstico. A translocação t(12;21)(p13;q22) é o rearranjo cromossômico mais frequente na LLA-B da infância, com incidência de 25%. Está associada a baixa taxa de recaída, porém pode ocorrer recaída tardia, mas com melhor taxa de sobrevida quando comparada a outros subtipos de LLA. Essa translocação resulta na formação do rearranjo ETV6-RUNX1, que leva à expansão de células precursoras B e prejuízo na maturação. Apesar desse rearranjo ser o primeiro passo para o desenvolvimento da leucemia, estudos revelam que outras alterações no número de cópias dos genes ETV6 e RUNX1 são necessárias para o processo desenvolver. Em 70% dos casos, um alelo ETV6 não translocado é encontrado deletado, entretanto, há poucos relatos de presença de amplificação desse gene. Com relação ao gene RUNX1, uma amplificação (23%) e/ou um der(21)t(12;21)(10%) também são comuns. **Objetivo:** Relatar o caso de LLA-B com sinais de amplificação de ETV6, detectado por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). **Relato do caso:** Menor, 4 anos, masculino, previamente hígido, iniciou hematomas há 15 dias. Negava febre, perda de peso ou artralgia. Exames laboratoriais Hb: 6,1 mg/dL, Ht: 18,8%, leucócitos: 4840/mm³ (NS: 145, L: 3218, 30% de blastos), plaquetas: 22.000/mm³; imunofenotipagem (medula óssea): marcadores positivos: CD19, CD79a(citop), CD34, CD81, TdT(nuclear), CD10, CD38, CD58, CD22, CD66c parcial, CD13; negativos: CD7, CD45, CD3 (sup e citop), MPO (citop), CD20, NG2, IgM (sup e citop), CD44. Notou-se: células de linhagem B imaturas que coexpressavam CD79a intracitoplasmático, CD22 e CD19, associado a CD10, CD34 e TdT nuclear, e ausência de expressão de IgM intracitoplasmática. Nessas células de interesse, notou-se também a expressão de CD13, CD58 de elevada intensidade e de CD81 de baixa intensidade. Cariótipo (medula óssea): 46,XY; FISH: nuc ish (ETV6x34, RUNX1x45) (ETV6comRUNX1x2) [144/200], nuc ish (CHIC2, MYC, CDKN2A, D9Z3, D10Z1, MLL, IGH@, D17Z1, E2A) x 2 [200], nuc ish (ABL1,BCR) x 2 [200]. A pesquisa do rearranjo ETV6/RUNX1 positiva com uma cópia adicional do gene ETV6 e uma a duas cópias adicionais do gene RUNX1 em 144 das 200 interfases analisadas. Os sinais correspondentes às regiões 4q12(CHIC2), 8q24(MYC), 9p21(CDKN2A), D10Z1, 11q23(MLL), 14q32(IGH@), D17Z1 e 19p13.3(E2A) apresentaram-se normais nas 200 interfases analisadas. A pesquisa do rearranjo BCR/ABL1 foi negativa. Análise do liquor foi negativa para células neoplásicas. **Conclusão:** Neste caso, foi observada amplificação do gene ETV6, diferentemente dos achados de literatura, que apontam a deleção desse gene como a alteração mais comum em LLA. O ETV6 pode sofrer mutações que levam ao desenvolvimento de cânceres agressivos (proto-oncogene) e pode se ligar com outros genes para impulsionar o desenvolvimento e/ou a progressão de outros cânceres. Contudo, ETV6 também é um anti-oncogene (supressor tumoral), e mutações podem codificar uma proteína truncada e, portanto, inativa, associada a certos tipos de tumores. Neste caso, uma amplificação de ETV6 pode representar uma mutação adicional, levando ao desenvolvimento de células B anômalas e contribuindo para alteração no prognóstico.

363. A ATIVAÇÃO DA VIA IGF1R PREDIZ PROGNÓSTICO E REPRESENTA UMA ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Coelho-Silva JL, Machado-Neto JA, Fernandes JC, Lima ASG, Scheucher PS, Rego EM, Traina F

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Apesar do crescente conhecimento sobre a fisiopatologia da LMA, as altas taxas de mortalidade tornam imperiosa a necessidade de identificação dos pacientes de maior risco, permitindo a implementação de terapias risco-ajustadas. A ativação autócrina do fator semelhante a

insulina 1 (IGF1) e seu receptor (IGF1R) foi anteriormente descrita em LMA. IGF2R liga-se e induz a degradação de IGF2, prevenindo a ativação do eixo IGF2-IGF1R. A ativação de IGF1R induz proliferação e sobrevivência celulares. Assim, propõe-se o IGF2R como supressor tumoral e o IGF1R como oncogene. A inibição farmacológica de IGF1R vem sendo investigada em tumores sólidos, mas permanece pouco explorada para neoplasias hematológicas. Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo investigar o impacto clínico da expressão gênica de IGF1R e IGF2R em pacientes com LMA e analisar os efeitos da inibição farmacológica de IGF1R em linhagens celulares de LMA. **Material e métodos:** A expressão de IGF1R e IGF2R de 172 pacientes com LMA incluídos no estudo do TCGA (2013) foi obtida por meio da plataforma *CBio portal for cancer genomics* e dicotomizada segundo a mediana. A expressão de IGF1R e IGF2R foi avaliada também em amostras de medula óssea de uma segunda coorte de pacientes com LMA (n = 101; LPA = 48, t(8;21) = 30 e Inv16 = 23) e de doadores saudáveis (DS; n = 23). As linhagens celulares NB4, NB4-R2 e Kasumi-1 foram utilizadas para os ensaios funcionais de viabilidade celular (ensaio de MTT), apoptose (anexinaV/PI), autofagia (laranja de acridina) e ativação/expressão proteica (*Western blotting*). Aplicamos os testes t-Student e Kruskal-Wallis, e, para análises de sobrevida, foram aplicados os testes de *log-rank* e regressão de Cox. **Resultados e discussão:** Pacientes com alta razão IGF1R/IGF2R apresentaram menor sobrevida global (SG) (29% vs 56%, $p < 0,01$) e livre de eventos (EFS) (31% vs 45%, $p = 0,015$). Individualmente, a expressão aumentada de IGF1R (33% vs 51%; $p = 0,042$) e diminuída de IGF2R (32% vs 52%; $p = 0,012$) foi associada à SG inferior. IGF1R/IGF2R ($p = 0,039$), risco citogenético, idade e contagem de leucócitos foram independentemente associados à SG ($p < 0,01$). Pacientes com LPA ou t(8;21) apresentaram maiores razões de expressão de IGF1R/IGF2R quando comparados aos outros subtipos de LMA e DS ($p \leq 0,01$). Nas linhagens NB4, NB4-R2 e Kasumi-1, o tratamento com linsitinibe $\geq 1 \mu\text{M}$ reduziu a viabilidade celular. A média de células apoptóticas para o controle e linsitinibe (10, 20 e 40 μM) foi: NB4 4%, 14%, 32% e 93%; NB4-R2 6%, 24%, 53% e 96% e Kasumi-1 7%, 19%, 49% e 96% (todos $p < 0,01$). Tratamento com linsitinibe 10 μM induziu autofagia em todas as linhagens (todos $p < 0,01$), e, quando combinado com o inibidor de autofagia cloroquina (20 μM), aumentou a apoptose em comparação à monoterapia com linsitinibe para NB4 (45% vs 15%), NB4-R2 (68% vs 15%) e Kasumi-1 (35% vs 15%); $p < 0,05$. A inibição farmacológica de IGF1R reduziu a fosforilação de IGF1R e de IRS1/2 e dos efetores das vias PI3K (AKT1/2/3, P70S6K e 4EBP1) e MAPK (ERK1/2). **Conclusões:** Em LMA, o aumento da razão de expressão de IGF1R/IGF2R prediz piores desfechos clínicos, e o inibidor farmacológico de IGF1R, linsitinibe, desempenha atividade anticâncer e reduz as vias de sinalização PI3K/AKT e MAPK. No conceito atual de tratamento multialvos, o IGF1R surge como um alvo terapêutico promissor em LMA. **Apoio:** FAPESP e CNPq.

364. IDENTIFICAÇÃO DE INFILTRAÇÃO BLÁSTICA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL POR CITOMETRIA DE FLUXO

Cenatti LL, Junior DGB, Farias MG, Pedrazzani FS, Silveira LM, Bittar CM, Alegretti AP

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

A leucemia linfóide aguda (LLA) se caracteriza pela proliferação de células imaturas linfóides que substituem a medula óssea de forma rápida e progressiva, ocorrendo mais frequentemente em crianças e em idosos. Na evolução da patologia, essas células podem infiltrar sangue periférico e, eventualmente, outros órgãos. O sistema nervoso central (SNC) é o principal sítio extramedular acometido na LLA. A sua adequada avaliação é fundamental no tratamento dessa patologia, sendo assim possível adaptar a terapêutica a cada caso, reduzindo risco de recaídas e melhorando o prognóstico da doença. Além da avaliação clínica de sinais e sintomas neurológicos, neuroradiologia e análise citomorfológica (ACM) são técnicas tradicionalmente utilizadas para identificar infiltração de leucócitos malignos no líquido cefalorraquidiano (LCR) e outros materiais vítreos de baixa celularidade em pacientes com LLA. Recentemente, a citometria de fluxo multiparamétrica (CFM) vem sendo usada concomitantemente às outras técnicas no auxílio de diagnóstico e acompanhamento, pois permite a avaliação de 13 parâmetros em populações leucocitárias com alta sensibilidade e especificidade, conforme validação do grupo EuroFlow. **Objetivos:** Este estudo busca avaliar a incidência de infiltração de SNC utilizando a CFM em pacientes com LLA tratados em um hospital público universitário no Sul do Brasil. **Material e métodos:** Foram coletadas 70 amostras de LCR

de crianças e adultos diagnosticados com LLA no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A análise foi realizada por citometria de fluxo utilizando um painel de anticorpos monoclonais proposto pelo grupo EuroFlow para caracterização dos leucócitos. O painel de triagem SST (small sample tube) contendo os anticorpos CD20, CD45, CD8/Lambda, CD56/Kappa, CD4, CD19, mCD3/CD14 e CD38, conjugados aos fluorocromos Pacific Blue, Pacific Orange, FITC, PE, PerCPy5.5, PEcy7, APC e APCy7, respectivamente. Em casos positivos, foram adicionados painéis com o fenótipo da doença da medula óssea e/ou sangue periférico para classificação de células malignas. A aquisição das amostras foi realizada no citômetro de fluxo FACSCanto II™ (BD) utilizando o programa FACSDiva™, e as análises imunofenotípicas no software Infinicyt™. **Resultados:** Os resultados de infiltração blástica em SNC por CFM foram positivos em 16 amostras, sendo oito do sexo masculino e oito do sexo feminino, destas, oito crianças. A média de idade foi de 21 anos. **Discussão/Conclusão:** A presença de células leucêmicas no SNC aumenta o risco de recaída da doença, demonstrando a necessidade de terapia e profilaxia adequadas desde o início do tratamento do paciente. Uma técnica sensível e precisa para identificar infiltração blástica em SNC, como é o caso da CFM, deve ser empregada no momento de diagnóstico e também no acompanhamento para correta estratificação de risco e adequação terapêutica.

365. LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM TRANSFORMAÇÃO BLÁSTICA PARA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Santos-Silva MC^{a,b}, Steffenello-Durigon G^{a,b}, Cardoso CC^{a,b}, Santos-Pirath IM^{a,b}, Gaspareto PB^{a,b}, Wagner AOM^{a,b}, Kuhnlen K^b, Coelho C^{a,b}, Matioillo C^{a,b}, Junkes A^{a,b}

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

^b Hospital Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: O objetivo deste trabalho é relatar um caso de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) com transformação blástica para Leucemia Promielocítica Aguda (LPA). **Material e métodos:** Os dados clínicos foram coletados de registros do prontuário, e os resultados laboratoriais, do sistema de informação da Divisão de Análises Clínicas do Hospital Universitário da UFSC. **Resultados:** Paciente feminina, 25 anos, admitida no hospital com tosse seca, dispnéia, sudorese noturna, perda de 26 kg em 8 meses, distensão abdominal e edema de membros inferiores. O exame físico evidenciou baço palpável a 16 cm do rebordo costal esquerdo. No hemograma foram observados 732.480/mm³ de leucócitos (9% mieloblastos, 3% promielócitos, 11% mielócitos, 19% metamielócitos, 25% bastonetes, 23% neutrófilos, 5% eosinófilos e 3% basófilos) e hemoglobina de 5,9 g/dL. Na RT-PCR, foi observada a presença de BCR/ABL P210 transcrito b2a2. A paciente foi tratada com imatinibe 400 mg/dia e estava em acompanhamento ambulatorial. Com 6 meses de tratamento, foi admitida na emergência com febre, queda do estado geral e metrorragia. No hemograma, evidenciou-se pancitopenia e, na imunofenotipagem (IMF) por citometria de fluxo (CF) da medula óssea (MO), a presença de 67,9% de células mielóides imaturas com fenótipo sugestivo de LPA. A RT-PCR confirmou a presença de BCR/ABL P210 (transcrito b2a2) e PML-RAR α (transcrito bcr3). Após o tratamento [esquema de indução para LPA + tretinoína (ATRA) + troca do inibidor de tirosina cinase de primeira geração para nilotinibe], a paciente apresentou complicações, que incluíram uma pneumonia fúngica, e necessitou de suporte avançado. O nilotinibe foi retirado devido à interação com o voriconazol e manteve-se o tratamento com ATRA. No entanto, após 30 dias, a paciente persistia pancitopênica grave com presença somente de linfócitos maduros na MO. Assim, optou-se pela suspensão do ATRA. Após 90 dias, na IMF não foram observadas células com fenótipo dos promielócitos leucêmicos e o RT-PCR não foi detectada BCR/ABL P210 nem PML-RAR α . Apresentou RT-qPCR com relação BCR-ABL/ABL de 0,1%. No momento, a paciente segue em ambulatório, com recuperação lenta e gradual da pancitopenia e em uso de nilotinibe, bifeno típica ou bilinhagem. Por outro lado, a LPA é caracterizada pela presença de blastos com diferenciação de promielócitos e da expressão de PML-RAR α proveniente da t(15;17). Neste caso, os achados clínicos e laboratoriais permitiram o diagnóstico de um caso de LMC com transformação blástica para LPA, caracterizado pela presença de ambas as alterações genéticas, o que é um fenômeno raro. O prognóstico ainda não está esclareci-

do nesses casos. **Conclusão:** O caso relatado demonstra a importância do diagnóstico clínico e laboratorial correto e ágil, pois com o diagnóstico de LMC a paciente apresentou uma transformação blástica para LPA, um evento pouco descrito na literatura. O manejo clínico merece atenção, incluindo cuidados com as possíveis interações medicamentosas, pois estamos frente a um caso com duas terapias alvo que podem mudar o curso e o prognóstico da doença.

366. ESTUDO COMPARATIVO ENTRE ANÁLISE CITOMORFOLÓGICA E CITOMETRIA DE FLUXO NA IDENTIFICAÇÃO DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS COM ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Junior DGB, Cenatti LL, Farias MG, Pedrazzani FS, Bittar CM, Alegretti AP

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Embora não muito comum, o envolvimento do sistema nervoso central (SNC) em casos de leucemia linfóide aguda (LLA) e demais neoplasias hematológicas é uma crítica complicação, e sua identificação é crucial para o tratamento dos pacientes com essas doenças. É tradicionalmente diagnosticado pela análise citomorfológica (ACM) do líquido cefalorraquidiano (LCR), porém, atualmente, utiliza-se a citometria de fluxo (CMF) do mesmo material para auxiliar no diagnóstico. Estudos apontam que a CMF demonstra altos índices de sensibilidade e especificidade quando comparada à ACM, principalmente após a introdução do TransFix™, estabilizante celular que possibilitou a análise de amostras críticas e de baixa celularidade – como é o caso do LCR – e também com a utilização de painéis de anticorpos validados pelo grupo Euroflow. **Objetivo:** Este estudo busca comparar a ACM com a CMF, avaliando a sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos (VPP) e negativos (VPN) dos mesmos.

Material e métodos: Foram utilizadas 58 amostras de LCR de crianças e adultos diagnosticados com neoplasias hematológicas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. A análise citomorfológica foi realizada avaliando lâmina concentrada em citocentrífuga, corada com May-Grunwald Giemsa. A CMF utilizou o painel de anticorpos monoclonais proposto pelo grupo EuroFlow para caracterização dos leucócitos. O painel de triagem SST (small sample tube) contendo os anticorpos CD20, CD45, CD8/Lambda, CD56/Kappa, CD4, CD19, mCD3/CD14 e CD38, conjugados aos fluorocromos Pacific Blue, Pacific Orange, FITC, PE, PerCPy5.5, PECy7, APC e APCH7, respectivamente. A aquisição das amostras foi realizada no citômetro de fluxo FACSCanto II™ (BD) utilizando o programa FACSDiva™, e as análises imunofenotípicas, no software Infinicyt™. A análise estatística foi desenvolvida com o programa SPSS (v18). **Resultados:** Observou-se que a mediana de idade dos pacientes foi de 13 anos, sendo 60,3% destes do sexo masculino. A comparação dos métodos demonstrou que a CMF apresenta uma sensibilidade de 92,3% e uma especificidade de 90%. Quanto ao VPP e ao VPN, encontraram-se os valores de 75% e 97,2%, respectivamente. Das 53 análises realizadas, a CMF pode identificar quatro casos que a ACM não identificou. Quando comparamos a ACM com a CMF, observamos que o método convencional apresenta uma sensibilidade de 25% e uma especificidade de 80%. Outro dado importante é o valor de falsos-negativos encontrados pela ACM: 90%. **Discussão:** Os resultados comprovaram a alta sensibilidade e especificidade da CMF, o que corrobora estudos anteriores, demonstrando que a CMF é capaz de detectar com mais precisão envolvimento do SNC de doenças hematológicas, proporcionando melhor manejo dos pacientes. **Conclusão:** Este estudo demonstrou que a CMF é um método mais sensível e específico na análise do LCR se comparado à ACM, cumprindo o propósito de estratificação de risco dessas neoplasias. A CMF deveria, então, se tornar uma ferramenta de rotina no diagnóstico e acompanhamento de infiltração no SNC em pacientes com LLA.

367. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: INFILTRAÇÃO COM SARCOMA GRANULOCÍTICO EM SÍTIOS RAROS

Babino AC, Stel VM, Vargas APML, Vicari P, Carreiro VP, Figueiredo VLP

Serviço de Hematologia, Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” (HSPE-FMO), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: O Sarcoma Granulocítico (SG) é tumor infrequente, com incidência de 2 a 9% das neoplasias mieloides extramedulares, e o envolvimento

de tireoide e do trato urinário inferior é extremamente raro. **Relato de caso:** Paciente feminina, 82 anos, queixa-se de lesão gengival direita em abril de 2015. Biópsia compatível com Linfoma Não Hodgkin (LNH) de células T periféricas. No estadiamento, PET-CT mostrou lesão hipercaptante em gengiva e tireoide, sendo realizadas PAAF tireoide e imunofenotipagem com positividade para CD33, CD117, CD34, HLA-DR, MPO, CD7 e CD56, compatível com um SG com expressão aberrante de CD7 e CD56. Biópsia de medula óssea: ausência de infiltração neoplásica e parada de maturação da série granulocítica. Realizada revisão comparativa do anátomo-patológico e imuno-histoquímica das biópsias de medula óssea e gengival, com positividade para CD34 e MPO, confirmando diagnóstico de Leucemia Mieloide Aguda (LMA)/sarcoma granulocítico. Imunofenotipagem de medula óssea: 45% blastos mieloides. Paciente foi submetida a indução com um ciclo de idarubicina e ara-C e evoluiu com cardiotoxicidade, optando-se por seguir tratamento com azacitidina. Após o sétimo ciclo, paciente deu entrada no PS do Hospital do Servidor Público Estadual por oligúria e dor pélvica há 4 dias, e exames evidenciaram insuficiência renal aguda e massa de 7,4 x 3,2 cm em assoalho vesical. Cistoscopia e imunofenotipagem da massa confirmaram sarcoma granulocítico (CD34+, CD117+, HLA-DR+ e MPO+). Paciente evoluiu sem resposta a novo ciclo de azacitidina, com aumento da lesão vesical, obstrução ureteral, insuficiência renal dialítica, choque séptico de foco urinário e óbito. **Discussão:** De acordo com a revisão da Classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO) de 2016, o SG é caracterizado por proliferação extramedular de blastos de linhagem mielóide. O SG afeta 2-8% dos pacientes com LMA, sendo seu diagnóstico anterior ou concomitante ao da LMA em 15 a 25% dos casos e posterior em mais de 50% dos pacientes. Os locais mais comuns de ocorrência de SG são pele, ossos, perioste, linfonodos e tecidos moles. Em revisão bibliográfica de 2013, há relato de apenas dez casos de SG com acometimento do sistema urológico, ao passo que sarcoma em tireoide não possui incidência relatada. O diagnóstico anátomo-patológico é complexo e o marcador para macrófagos CD68/KP1 é positivo em 100% dos casos à reação de imuno-histoquímica. Mieloperoxidase é o segundo marcador mais comum, seguido de CD117, CD99, CD34 e TdT. Biópsia de medula óssea, citogenética e a análise molecular são atualmente consideradas parte integrante do diagnóstico de SG. A anormalidade citogenética mais comum associada a essa condição é t(8;21), presente em 7% dos casos, seguida pela inv(16;16), usualmente quando há envolvimento abdominal. A presença de sarcoma granulocítico confere mau prognóstico com taxa de mortalidade estimada em 53% e expectativa de vida média inferior a 12 meses para pacientes com LMA diagnosticada com SG.

368. APLICAÇÃO INTEGRADA DE CRITÉRIOS CLÍNICOS, CITOGENÉTICOS E MOLECULARES NA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM LABORATÓRIO DE REFERÊNCIA EM UM ESTUDO MULTICÊNTRICO BRASILEIRO

Silva FB^a, Figueiredo-Pontes LL^a, Madeira MIA^a, Araujo LKC^a, Lima ASG^a, Scheucher PS^a, Bertini VHLL^a, Coelho-Silva JL^a, Pagnano K^b, Pallota R^c, Chaffaille ML^d, Oltramari MRP^e, Bittencourt RI^f, Higashi M^g, Bendlin RM^h, Velloso EDRP^h, Rego EM^a, Traina F^a

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

^b Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

^d Divisão de Hematologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^e Centro de Transplante de Medula Óssea, Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP, Brasil

^f Divisão de Hematologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^g Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

^h Divisão de Hematologia, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

ⁱ Departamento de Hematologia, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^j Laboratório de Citogenética, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: A análise de citogenética convencional é mandatória na avaliação inicial de pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA). Testes

moleculares realizados pelo método de RT-PCR para rearranjos recorrentes e avaliação mutacional do NPM1, FLT3, e CEBPA têm sido usados na rotina de acordo com as recomendações do ELN 2010. Apesar de recentes evidências de marcadores moleculares na estratificação de risco de LMA, a tradução desse cenário para a prática clínica no contexto dos países em desenvolvimento continua sendo um desafio. O estabelecimento de uma rede de instituições em países em desenvolvimento que realize o diagnóstico e estratificação de risco em LMA é essencial para superar as barreiras relacionadas a avaliação citogenética e molecular dos pacientes, incluindo as limitações financeiras, estruturais e recursos humanos. O objetivo deste estudo foi avaliar a factibilidade da aplicação integrada dos critérios clínicos, citogenéticos e moleculares na estratificação de risco de pacientes com LMA tratados em diferentes instituições do Brasil, utilizando um laboratório de referência na realização dos testes relacionados. Os dados apresentados no presente trabalho são referentes ao Consórcio Internacional de Leucemia Aguda (ICAL). **Métodos:** Os pacientes com diagnóstico de LMA (excluindo leucemia promielocítica aguda) de acordo com a Organização Mundial da Saúde, com idade superior a 18 anos, foram incluídos. Os pacientes foram estratificados em categorias de baixo, intermediário ou alto risco com base na classificação ELN 2010, com poucas modificações. Contagem total de leucócitos $> 50 \times 10^9/L$, BCR-ABL1 definiram alto risco; > 3 anormalidades cromossômicas definiram cariótipo complexo. Pacientes foram submetidos a completa avaliação molecular e citogenética pelo laboratório de referência. O RT-PCR foi usado para detecção de rearranjos recorrentes RUNX1-RUNX1T1 e CBFMYH11 e mutações no NPM1 e FLT3. **Resultados:** Oitenta e um pacientes (homem = 33, mulher = 48; média de idade = 49 anos) de oito centros do Brasil foram avaliados. A média da contagem de leucócitos foi de $41,59 \times 10^9/L$. O intervalo de tempo entre a coleta da amostra e o processamento da amostra foi ≤ 24 horas ($n = 42$), > 24 horas ($n = 37$), e dois casos não foram informados. A citogenética convencional foi informativa em 64% ($n = 52$) (normal = 21 [40%] e anormal = 31 [60%]) e inconclusiva em 36% ($n = 29$). O intervalo de tempo entre a coleta da amostra e o processamento influenciou significativamente a obtenção de metafases adequadas para análise ($p < 0.005$; teste exato de Fisher). De acordo com a estratificação integrada de risco (clínico, citogenético e molecular), pacientes com LMA foram classificados como baixo risco ($n = 9$), risco intermediário ($n = 15$), alto risco ($n = 42$) e não avaliados ($n = 15$). **Conclusão:** Os resultados indicam a viabilidade da citogenética convencional e testes moleculares para a estratificação de risco de pacientes com LMA em estudo multicêntrico em um país em desenvolvimento. O presente estudo evidencia as características moleculares de uma coorte, orienta a decisão dos médicos em relação ao tratamento dos pacientes e tem o potencial em prever sobrevida em pacientes brasileiros com LMA.

369. FENÓTIPOS ABERRANTES X PROGNÓSTICO E SOBREVIDA EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: AVALIAÇÃO DE ESTUDOS DE COORTE

Pinheiro LHS, Trindade LD, Costa AFO, Santos WMD, Matos AS, Santos CTJ, Maciel MB, Menezes DL, Junior DPL, Schimieguel DM

Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

Objetivos: A leucemia mieloide aguda (LMA) caracteriza-se por bloqueio da diferenciação das células progenitoras hematopoéticas da linhagem mieloide, gerando um acúmulo de blastos na medula óssea. Os fenótipos aberrantes incluem expressão cruzada, expressão assíncrona maturacional e expressão excessiva de antígeno, ausência ou redução de sua expressão. A idade também é um fator prognóstico negativo, como demonstrado que a sobrevida diminui drasticamente quando a idade aumenta, concluindo que pacientes mais velhos apresentam baixa taxa de sobrevida. No entanto, existem poucos estudos relacionados com fenótipos aberrantes com mau prognóstico e sobrevida dos pacientes. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar a influência da expressão de fenótipos aberrantes no prognóstico e sobrevida de pacientes com LMA. **Material e métodos:** A metodologia baseou-se no Preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando os bancos de dados da Pubmed, Science Direct, Web of Science, Scopus e Cochrane Library, entre 1998 a 2016. Os descritores utilizados foram: fenotipo aberrante; imunofenotipo aberrante; expressão aberrante; marcador aberrante; prognóstico; taxa de sobrevida; análise de sobrevida; leucemia mieloide aguda e leucemia aguda. Dois revisores avaliaram de forma independente os títulos, resumos e artigos completos das publicações identificadas. A qualidade metodológica de

cada estudo selecionado foi avaliada utilizando o Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). **Resultados:** A pesquisa nas bases de dados forneceu um total de 20.660 artigos. Após a triagem de títulos e resumos, um total de 31 artigos foi incluído para análise em sua íntegra. Ao final da pesquisa, foram selecionados 16 estudos em que a expressão de 30 fenótipos aberrantes foi detectada por imunofenotipagem via citometria de fluxo utilizando amostras de 2.000 pacientes. Destes 30, apenas nove fenótipos aberrantes foram relacionados com prognóstico, sendo que cinco apresentaram impacto negativo (CD7, CD82, CD56, CD123 e CD15) e quatro impacto positivo (CD34-, CD19, CD98 e CD90). A análise de sobrevida global com valor significativo foi apenas descrita para os CD56, CD15 e CD34-, e mostrou que a positividade para o CD56 e CD15 diminuiu a sobrevida global desses pacientes, ao passo que a ausência de CD34 apresentou aumento da sobrevida global. **Discussão:** Os resultados deste estudo demonstram que, apesar dos avanços na tecnologia, ainda são necessários mais estudos para poder avaliar a influência dos fenótipos aberrantes no prognóstico e sobrevida desses pacientes. Com esse estudo, ficou claro que a presença de fenótipos aberrantes relacionados com mau prognóstico leva a maior agressividade e a pior curso clínico da doença, diminuindo significativamente a sobrevida global desses pacientes. Por outro lado, há fenótipos aberrantes que estão associados a um bom prognóstico, mesmo quando associados a alterações cromossômicas. **Conclusão:** Esta revisão sistemática possibilitou compreender a importância da citometria de fluxo para detecção de fenótipos aberrantes e relação com prognóstico na LMA. No entanto, essa relação permanece controversa, e novos estudos são essenciais para melhor compreensão das características biológicas da leucemia.

370. NEOPLASIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS (NCDPB). UM DESAFIO DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

Vaisberg PHC, Goncalves MV, Jesus AA, Pimentel SRA, Andrade DTRM, Barcelos KC, Chauffaille MLLF, Baiocchi OCCG, Yamamoto M, Kerbaux FR

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A NCDPB é uma neoplasia hematológica rara (menos de 1% de todas as neoplasias hematológicas), mais comum em homens, e com idade média no diagnóstico entre a sétima e oitava décadas de vida. A NCDPB é de difícil diagnóstico devido à sua heterogeneidade clínica e biológica, particularmente quando as células blásticas não apresentam expressão fenotípica característica CD4+ CD56+ CD123+ e DR+, com ausência de marcadores de linhagem T ou B. É uma neoplasia de mau prognóstico, com sobrevida média de 10 meses, mesmo quando instituído tratamento. **Objetivo:** Relatar cinco casos de NCDPB diagnosticados no Hospital São Paulo (UNIFESP/EPM) no período entre maio de 2011 e maio de 2017 com revisão bibliográfica com ênfase no diagnóstico e tratamento. **Pacientes e métodos:** Análise retrospectiva de cinco pacientes diagnosticados com NCDPB no período de 6 anos. Três eram masculinos. A idade mediana ao diagnóstico foi 71 anos (50 a 75 anos) e buscavam o pronto socorro com sintomas compatíveis com leucemia aguda como astenia e petéquias. Dois deles apresentavam lesões de pele, frequentes na doença. Nos hemogramas de entrada, tivemos medianas de Hb: 6,9 g/dL (3,7 g/dL a 10,0 g/dL), leucócitos: 87.800 (3.210 a 241.000), plaquetas: 18.000 (13.000 a 53.000) e os blastos em sangue periférico de 20% a 87%. Os mielogramas eram hiperplásicos (exceto um) com de 45 a 95% de blastos. Morfológicamente, quatro lembravam linhagem linfóide e um mieloide. A hipótese inicial variou de leucemia aguda a doença linfoproliferativa crônica. Os resultados da imunofenotipagem mostraram positividade para CD123 e HLA DR (todos os casos), CD4+ (3/5 casos), CD56+ (4/5), CD34+ (2/5), CD38 (4/4), além de CD13 (um caso) CD33 (3), CD10 (2), CD22 (1). Todos eram negativos para MPO, CD19 e CD3, concluindo-se o diagnóstico de NCDPB. Dois casos receberam tratamento paliativo (baixo estado de desempenho), um indo a óbito por complicações infecciosas e outro por sangramento digestivo. Um paciente recebeu corticoterapia inicial para sangramento intracraniano com boa resposta e seguiu esquema CHOP (4 ciclos) além da QT intratecal. Evoluiu com crise convulsiva e infiltração neoplásica no líquor e óbito 8 meses após o diagnóstico por complicações infecciosas. Dois pacientes, mais recentes, receberam esquema para LLA (GRAALL): um encontra-se em remissão hematológica 60 dias pós-indução e o outro foi submetido a transplante alogênico e encontra-se em remissão no D + 120. **Discussão:** Trata-se de doença rara e com grande dificuldade diagnóstica devido à ausência de marcadores citogenéticos recorrentes, associada a diferentes estados de

maturação das células dendríticas plasmocitoides neoplásicas, levando a vários subtipos das NCDPB e uma ampla heterogeneidade clínica. Não há consenso quanto ao esquema de quimioterapia ideal, mas esquemas terapêuticos utilizados em LLA com profilaxia para SNC seguidos de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico parecem trazer melhores resultados. **Conclusão:** NCDPB é uma neoplasia rara, de prognóstico adverso, de difícil diagnóstico e cujo tratamento ideal ainda necessita ser estabelecido. Porém, esquemas para LLA com tratamento preventivo para SNC e TCPH parecem mais indicados atualmente.

371. IMUNOFENOTIPAGEM X PROGNÓSTICO EM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA: AVALIAÇÃO DE ESTUDOS DE COORTE

Santos WMD^a, Costa AFO^a, Pinheiro LHS^a, Santos ATG^a, Melo QGS^a, Neujahr JPB^a, Lima OVA^a, Júnior DPL^a, Sandes AF^b, Lima DMSM^a

^a Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

^b Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: As leucemias linfoides agudas (LLA) são neoplasias hematológicas que apresentam baixas taxas de remissão e sobrevida, dependendo principalmente do subtipo e da idade dos pacientes. Apesar de vários fatores prognósticos terem sido descritos, assim como uma melhora considerável na sobrevida, uma proporção significativa de casos ainda recai da doença de base. Estudos de novos fatores prognósticos, como os marcadores imunofenotípicos, podem ser utilizados para orientar o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento, incluindo possíveis alvos terapêuticos, que poderão impactar o aumento da sobrevida desses pacientes. O objetivo deste trabalho foi analisar os estudos de coorte selecionados em uma revisão sistemática para buscar novos marcadores imunofenotípicos e sua correlação com prognóstico e sobrevida dos pacientes LLA.

Material e métodos: A metodologia baseou-se no *Preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando os bancos de dados da Pubmed, Science Direct, Web of Science, Scopus e Cochrane Library entre o período de 2012 a 2016. Os descritores utilizados foram: antígenos CD; antígenos, diferenciação; marcadores biológicos; marcadores tumorais; prognóstico; taxa de sobrevida; análise de sobrevida; linfoma-linfócito linfoblástico; e leucemia aguda. Dois revisores avaliaram de forma independente os títulos, resumos e artigos completos das publicações identificadas. A qualidade metodológica de cada estudo selecionado foi avaliada utilizando o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE).

Resultados: A pesquisa nas bases de dados forneceu 10.209 artigos. Após a triagem de títulos e resumos, 23 artigos foram incluídos para análise. Ao final, foram selecionados nove estudos, que apresentam 13 marcadores imunofenotípicos em pacientes com idade variando de 5-36 anos. Todos os marcadores encontrados apresentaram impacto sobre o prognóstico, sendo que seis estavam relacionados a bom prognóstico (CD27, CD38, CD58, CD200, CD304 e VLA-4) e sete, a mau prognóstico (CD44, CD86, CD117, CD133, CD135 e CXCR4). Apenas três estudos demonstraram a influência desses marcadores na sobrevida global dos pacientes, sendo que a expressão do CD38/CD58 e VLA-4 está relacionada ao aumento da sobrevida global e a expressão de CD38, CD71 e CXCR4, à diminuição da sobrevida. **Discussão:** Durante os últimos anos, diversos fatores prognósticos foram estabelecidos para LLA, incluindo idade, anormalidades citogenéticas e contagem de leucócitos. Este estudo mostrou que a alta expressão do CD200 e CD304 em LLA-B, associados ao TEL-AML1+, demonstrou um excelente resultado clínico e prognóstico. Da mesma forma, a expressão combinada do CD117 e CD135 poderia ser preditiva das mutações dos genes TLX3, FLT3-ITD e IL7R, encontrados nas LLA-T, também relacionadas a desfechos desfavoráveis em adultos e crianças. A baixa expressão de VLA-4 associada à alta expressão de CXCR4 foi preditiva para diminuição da sobrevida global dos pacientes com LLA. **Conclusão:** Com este estudo, foi possível observar a influência dos marcadores imunofenotípicos na sobrevida e prognóstico de LLA. Essa informação preliminar, associada à presença de mutações citogenéticas, poderá embasar futuros estudos envolvendo a conexão desses dois tipos de marcadores para prever prognóstico e sobrevida da LLA.

372. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA VARIANTE ZBTB16-RARA

Paiva TA, Nardelli L, Medeiros AL, Bertolacci A, Junior WFS, Buccheri V, Bendit I, Tucunduva L, Rocha V, Velloso EDRP

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

Introdução: Leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA), caracterizada pela presença da translocação (15;17)(q24;q21) com transcrição do oncogene PML-RAR α . O uso da terapia-alvo com ácido trans-retinoico (ATRA) confere excelente resposta no tratamento da LPA. Raros pacientes, porém, possuem translocações variantes que resultam na fusão do gene RARA com outros genes alternativos, tendo diferentes respostas terapêuticas com o retinoide. Relatamos o caso de paciente com leucemia promielocítica aguda variante, com translocação t(11;17) e transcritos ZBTB16-RARA. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 65 anos, previamente hipertenso e diabético, com quadro de 15 dias de equimoses em tronco e membros, artralgia de tornozelos e joelhos, lombalgia e perda ponderal não aferida. Em investigação ambulatorial, iniciou tratamento com corticoide após hemograma com plaquetopenia, evoluindo com melhora da artralgia e surgimento de novas equimoses. Na admissão hospitalar, não apresentava outras alterações no exame físico, com exceção das equimoses e petéquias. Nos exames complementares, foram evidenciados hemoglobina 7,1; plaquetas 31 mil; leucocitose 26 mil; blastos 82% com morfologia de alta relação núcleo-citoplasmática, cromatina frouxa, nucléolos e citoplasma hipergranular. Fibrinogênio 180; TP 54%; RTTPa 0,79. Miograma com aspirado seco e sangue periférico com 66,8% do total celular, com imunofenótipo precursor mieloide anômalo CD45+dim, HLA-DR-, CD34-, CD117+, CD38+, CD11b-, CD11c-, CD13+, CD14-, CD33+, CD36-, CD64+, cyM-PO++, com coexpressão inapropriada do marcador NK relacionado CD56+. Antígenos linfoides T associados CD2, cyCD3 e CD7 negativos, bem como do marcador CALLA (CD10-). Com quadro clínico, morfologia e imunofenotipagem sugestivas de leucemia promielocítica aguda, foi iniciado tratamento onco-hematológico com protocolo PETHEMA (idarrubicina e ácido trans-retinoico) associado a profilaxia da síndrome de diferenciação com dexametasona, enquanto aguardava confirmação diagnóstica. Apesar do tratamento, o paciente evoluiu com epistaxe, hematúria e sangramento em dispositivos invasivos. Mediante o resultado inicial do FISH, com 3 sinais para o RARA e sem fusão PML-RAR α , e posteriormente do cariótipo, mostrando t(11;17)(q23;q21) como única anormalidade nas 20 metáfases analisadas e biologia molecular com transcrito ZBTB16-RARA, confirmando o diagnóstico de LPA variante, foi associada citarabina para o tratamento convencional de LMA. Paciente manteve manifestações hemorrágicas, com choque séptico secundário à infecção de corrente sanguínea e óbito 20 dias após o diagnóstico de LPA. **Discussão e conclusão:** A LPA é uma leucemia de excelente prognóstico devido ao uso do ATRA combinado com arsênio ou antraciclinas. A presença de translocações variantes, porém, está associada à evolução desfavorável da doença, com perda parcial ou total de resposta ao ATRA. Descrevemos um caso de LPA variante, com translocação t(11;17), fusão dos genes ZBTB16-RARA, que não teve resposta ao ATRA, permanecendo com coagulopatia característica da doença e que, apesar do tratamento padrão para LMA com idarrubicina e citarabina, cursou com desfecho adverso.

373. ANÁLISE DOS PACIENTES ACIMA DE 14 ANOS COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA TRATADOS NO HOSPITAL DE CLÍNICA DO PARANÁ DE 2004 A 2015

Neto MPQ, Costa L, Angelo ES, Silva SNB, Nunes E, Azambuja AP, Bendlin RM

Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A sobrevida dos pacientes com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) tratados no Hospital de Clínicas do Paraná (HC-UFPR) até o ano de 2003 foi pobre, sendo de 12-16% (Disperati, dados não publicados). A partir desse ano, protocolos de tratamento mais intensivos foram utilizados para os pacientes de bom prognóstico com até 35 anos de idade e estratégias de transplante foram empregadas para os demais pacientes. **Objetivos:** Descrever uma coorte retrospectiva de pacientes acima de 14 anos tratados no HC-UFPR e a influência do tratamento na sobrevida. **Método:** Análise retrospectiva dos pacientes com LLA tratados no HC-UFPR no período de 2004 a 2015. As informações foram extraídas do Sistema de Informática Hospitalar (SIH). Para o diagnóstico da LLA, utilizaram-se os critérios da OMS. A análise dos dados foi feita com os programas Excel 2016 e EZR v1.35. A curva de Kaplan-Meier foi utilizada para análises de sobrevida. **Resultados:** Oitenta e dois pacientes foram avaliados. Em média, oito pacientes por ano foram tratados no HC-UFPR. Desses 82, oito apresentavam LLA B madura e dois, leucemia aguda de fenótipo misto, sendo excluídos desta análise. Dos 72 restantes, 38 (53%)

eram homens. A mediana de idade foi de 34 anos, e 67% tinham menos de 36 anos; 81% tinham fenótipo B e 19% fenótipo T. O subtipo mais frequente foi pré-B precoce comum (76%). As alterações cromossômicas t(4;11), t(9;22), t(1;19), hiperdiploidia e hipodiploidia foram vistas em apenas dois, seis, cinco, seis e dois pacientes, respectivamente. Foram tratados com St Jude Total XIII 27 pacientes (37,5%), seis com Hyper-CVAD (8%), seis com Hyper-CVAD com asparaginase (8%), cinco com BFM (7%) e 23 com CALGB (32%). Os demais receberam suporte (7,5%). Com relação à LLA Ph+, a fusão BCR-ABL foi confirmada em 13 (18%) pacientes, dos quais seis apresentaram t(9;22) e os demais apenas o transcrito. O p190 estava presente em dez pacientes e o p210, em três. Todos receberam imatinib e cinco foram submetidos a transplante de medula óssea alogênico (TMO). Do total, três estão vivos (23%). A sobrevida global foi 26% com mediana de 19 meses. O número de óbitos precoces ocorridos nos primeiros 90 dias (23% dos 72 pacientes) foi de 33% antes de 2006 e 16% após essa data. Não houve diferença significativa ($p = 0,52$). A sobrevida dos pacientes com mais de 35 anos foi 22% vs. 36%, com mediana de 19 vs. 27 meses comparada com o grupo com menos de 35 anos, não sendo estatisticamente significativo ($p = 0,08$). Dessa análise, foram excluídos os pacientes que morreram na indução, os que receberam apenas tratamento suportivo e os com menos de 35 anos que receberam CALGB. Ao comparar o grupo de pacientes com tratamento intensivo ao não intensivo, independentemente da idade, a sobrevida foi de 36% vs. 18%, com mediana de 27 vs. 15 meses respectivamente, com significância estatística ($p = 0,04$). Foram excluídos da análise os que morreram na indução e que receberam apenas tratamento suportivo. No total, nove pacientes foram submetidos a TMO, dos quais cinco estão vivos (55%). **Discussão:** A terapia intensiva demonstrou acréscimo de sobrevida aos pacientes dessa amostra, com significância estatística. Por sua vez, o TMO também trouxe ganho de sobrevida aos pacientes, inclusive na LLA Ph+. **Conclusão:** A LLA é uma doença ainda de mau prognóstico para a população adulta. Estudos com tratamentos intensivos são necessários para melhorar o desempenho desses pacientes a longo prazo.

374. IMPACTO PROGNÓSTICO DA EXPRESSÃO DA P53 EM BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Goncalves H, Vassallo J, Duarte BK, Hayakawa G, Delamain MT, Duarte GO, Campos PM, Lorand-Metze I, Saad S, Pagnano KBB

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Vários estudos mostram que a presença da mutação do gene TP53 está relacionada a prognóstico desfavorável em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). No entanto, há poucos relatos de sua expressão imuno-histoquímica em biópsia de medula óssea (BMO). **Objetivo:** Avaliamos a expressão da proteína p53 em amostras de BMO de pacientes com LMA no diagnóstico e seu impacto sobre a sobrevida. **Material e métodos:** Essa análise retrospectiva incluiu 85 pacientes diagnosticados com LMA de novo de janeiro de 2005 a dezembro de 2015 submetidos a BMO no diagnóstico. Expressão da p53 foi detectada por imuno-histoquímica e avaliada usando o H-score (variando 0-300). O teste t e o teste U de Mann-Whitney foram usados para detectar diferenças na distribuição de variáveis paramétricas e não paramétricas contínuas, respectivamente. Sobrevida geral (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida livre de eventos (SLE) foram calculadas usando o método de Kaplan-Meier. O teste log-rank foi usado para comparar as curvas de sobrevida. As interações entre as variáveis prognósticas examinadas foram testadas com análises de regressão de Cox univariada e multivariada. **Resultados:** A mediana de idade dos pacientes foi de 60 anos (17-81). Houve um predomínio de pacientes com idade maior ou igual a 60 anos (54,1%) e do sexo masculino (56,5%). A mediana do H-score para p53 foi 11,8 (0,4-161,1). A expressão da p53 foi significativamente maior nos pacientes com cariótipo complexo ($p = 0,0031$) e de alto risco pelos critérios da European Leukemia Net (ELN) ($p = 0,047$). Excluindo morte precoce (< 30 dias da indução), pacientes com menos de 60 anos com H-score > 60 mostraram pior sobrevida global quando comparados com pacientes com H-score < 60 (0% vs. 14,6%, respectivamente) ($p = 0,048$). Não houve diferença estatística em sobrevida livre de doença e sobrevida livre de eventos. Na análise univariada Cox incluindo todos os casos, contagem de leucócitos periféricos ao diagnóstico ($p = 0,014$), grupos de risco citogenético ($p = 0,07$), categorias de risco pela ELN ($p = 0,023$) e H-score ($p = 0,025$) foram significativos. Em um modelo multivariado incluindo leucócitos, risco pelo ELN e p53, todas as variáveis permaneceram no modelo. **Conclusão:** A expressão da p53 avaliada por imuno-histoquímica é uma

ferramenta rápida e objetiva para avaliação prognóstica da LMA. Uma alta expressão da p53 (H-score > 60) foi relacionada com uma baixa sobrevida global em LMA de novo.

375. CD44 EXPRESSION IN T-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA AND ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND ITS ASSOCIATION WITH RAS AND NOTCH1 PATHWAYS

Marques LVC, Andrade FG, Pina ET, Mansur MB, Barbosa TC, Noronha EP, Pombo-De MS

Programa de Hematologia Oncologia Pediátrica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Aim: CD44 is an adhesion glycoprotein widely expressed in hematopoietic cells. In T-cell development, the loss of CD44 expression marks the commitment to the T-cell fate and it is suggested that CD44 directs precursors from the bone marrow to the thymus. CD44 was identified as a target of the RAS pathway, as well as a direct NOTCH1 transcriptional target. In murine models, CD44 expression was associated with tumor progression, organ infiltration and influencing survival. In human T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL), the relevance of CD44 is still unknown. The transcriptional profile of early T-cell precursor-ALL (ETP-ALL) was similar to minimally differentiated acute myeloid leukemia (AML). In AML, expression of CD44 has been associated with poor prognosis. We have investigated the cellular expression of CD44 in pediatric T-ALL and AML in order to identify its association with leukemia maturational subtypes and with mutations in RAS and NOTCH1 pathways. **Methods:** We tested a series of 160 childhood leukemia patients, being 110 T-ALL and 50 AML (< 18 years). They were evaluated for the immunophenotypic profile by multiparameter flow cytometry, and we used Sanger sequencing to detect mutations in N/KRAS (codon 12,13), FBXW7 (exons 9,10) and NOTCH1 (exons 26,27,34). Copy number alterations (CNA) of genes involved in cell signaling (PTEN, PTPN2, NF1, ABL1) were evaluated through multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA, kit MC Holland P383-A1). CD44 was evaluated by median fluorescence intensity (MFI) in the leukemic blast cells of patients, and 75th percentile MFI value was used as a cutoff between high or low CD44 expression in T-ALL. **Results:** There was no association between variation of CD44 expression and T-ALL clinical findings; AML have a CD44 higher expression (MFI: 18,890) than T-ALL (MFI: 1,211), $p < 0.0001$. Non-linear association between CD44 and T-ALL and AML subtypes was observed. The CD44 expression in ETP-ALL settings was lower than in AML subtypes, $p < 0.0001$. The frequency of genetic alterations in T-ALL cases was 47.2% NOTCH1^{mut}, 17.9% FBXW7^{mut}, 12.4% N/KRAS^{mut}, 6.1% NUP214-ABL1^{amp}, 16.2% PTEN^{del}, 7.1% NF1^{del}, and 3% PTPN2^{del}. There was no significant difference in CD44 expression between NOTCH1/FBXW7^{mut} cases (MFI: 2,689) and NOTCH1/FBXW7^{WT} (MFI: 2,773); and in PTEN^{del}, NUP214-ABL1^{amp}, NF1^{del} and PTPN2^{del}. N/KRAS^{mut} cases had a higher CD44 expression (MFI: 4,219) than N/KRAS^{WT} (MFI: 2,668), although not statistically significant ($p = 0.056$) in T-ALL, whereas in AML, N/KRAS^{mut} cases had a lower CD44 expression (MFI: 10,979) than N/KRAS^{WT} cases (MFI: 21,720) ($p = 0.032$). **Discussion:** Although several studies point to CD44 as responsible for tumor progression, this statement is controversial since CD44 has also been described as a metastatic suppressor gene in a number of tumors. When CD44 is bound to Merlin, a protein that mediates contact inhibition of growth, this complex inhibits RAS signaling, leading to a lower proliferation of cells. These characteristics could explain the findings of the present study. **Conclusions:** CD44 is under expressed in T-ALL when compared with AML. NOTCH1/FBXW7 mutations, deletions in PTEN, NF1 and PTPN2 and amplification of NUP214-ABL1 do not seem to be associated with different expression of CD44 in pediatric T-ALL, whereas N/KRAS mutation influences in CD44 expression in T-ALL and AML.

376. PERFIL DE CITOCINAS EM PACIENTES COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA NO DIAGNÓSTICO E DURANTE O TRATAMENTO COM ÁCIDO ALL-TRANS-RETINOICO

Almeida LY^a, Scheucher PS^a, Lima ASG^a, Bassi SC^b, Baggio MS^a, Pereira-Martins DA^a, Lange AP^a, Weinhauser J^a, Rego EM^a

^a Departamento de Clínica Médica, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

Estudos *in vitro* demonstram que células da leucemia promielocítica aguda (LPA) secretam as citocinas IL-1 β , TNF α e IL-6. De maneira particular, IL-1 β possui papel relevante nas coagulopatias associadas a LPA. Notavelmente, o tratamento com ácido all-trans-retinoico (ATRA) reduz os níveis de IL-8 e aumenta a secreção de IL-1 β e G-CSF no meio de cultura. No entanto, a análise seriada dos níveis de citocinas no plasma de pacientes com LPA durante o tratamento com ATRA ainda não foi relatada. Considerando a importância da inflamação na patogênese das coagulopatias associadas a LPA, nós analisamos retrospectivamente os níveis de IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF e IL-12p70 em amostras de plasma, previamente congeladas, de 19 pacientes com LPA tratados com ATRA e antraciclina, de acordo com o protocolo do Consórcio Internacional de LPA (IC-APL). As amostras foram coletadas no diagnóstico (D0) e no terceiro (D3) e sétimo (D7) dias de tratamento com ATRA e antraciclina. O grupo controle consistiu em 11 voluntários adultos saudáveis. IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF e IL-12p70 foram mensuradas pelo método *cytometric bead array* (Human Inflammatory Cytokine Kit, BD Biosciences). Os resultados foram analisados no *software* FCAP Array (BD Biosciences). Os níveis das citocinas foram correlacionados com a contagem de glóbulos brancos (CGB), bem como com a frequência de morte durante a fase de indução (mortalidade precoce) e a sobrevida global (SG). A análise estatística foi realizada utilizando o teste de Mann-Whitney ou ANOVA. O teste exato de Fisher foi usado para associar os níveis de citocinas com a CGB. As curvas de SG foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de *log-rank*. A significância foi definida em $p < 0,05$. Com exceção de três pacientes com LPA, os quais exibiram baixos níveis de IL-10 no D0 (concentração mediana: 0 pg/mL; variação de 0 a 4,5 pg/mL), as citocinas IL-1 β , IL-10, TNF e IL-12p70 não foram detectadas no plasma de nenhum paciente com LPA ou controles saudáveis. Os níveis plasmáticos de IL-8 (mediana: 25,9 pg/mL; variação de 2,6 a 285,5 pg/mL) e IL-6 (mediana: 5,0 pg/mL; variação de 0 a 580,1 pg/mL) no D0 foram maiores nos pacientes com LPA quando comparados aos dos controles saudáveis (indetectáveis em todas as amostras). ATRA significativamente reduziu os níveis plasmáticos de IL-8 nos pacientes com LPA em 84,2% no D7 ($p < 0,005$, D0 vs. D7), mas não alterou as concentrações plasmáticas de IL-6. Não houve correlação entre os níveis plasmáticos de IL-8 e os grupos de pacientes com LPA de alto (CGB $> 10^4$) ou baixo (CGB $< 10^4$) risco. Adicionalmente, os níveis de IL-8 e IL-6 não foram associados a mortalidade precoce, sendo as concentrações plasmáticas de IL-6 e IL-8 de 0,8 vs. 6,8 e 5,1 vs. 34,1, respectivamente, em pacientes que morreram ou não durante a indução. Não houve diferenças na SG em pacientes com níveis de IL-6 acima ou abaixo do valor da mediana de cada grupo ($p = 0,538$; 53,2 vs. 75,2 meses; intervalo de confiança – IC de 95% = 32,9 a 73,5). O mesmo foi observado para IL-8 ($p = 0,59$; 61,5 vs. 65,0 meses; IC 95% = 45,6 a 77,4). Portanto, apesar dos pacientes com LPA exibirem aumento nos níveis plasmáticos das citocinas pró-inflamatórias IL-8 e IL-6, esses parâmetros não foram associados a nenhum dos fatores prognósticos estabelecidos ou com o desfecho da doença.

377. CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA NA DETERMINAÇÃO DA EXPRESSÃO PROTEICA E TRANSCRIÇÃO GÊNICA DE CRLF2 NA LEUCEMIA LINFOLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS PRECURSORAS B

Ferreira PMS, Noronha EP, Andrade FG, Blunk CB, Cesar IS, Zampier CP, Gimba ERP, Pina ETG, Oliveira MDSP

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B (LLA-cpB) apresenta biomarcadores citogenético-moleculares clássicos com prognóstico bem definidos. Trinta por cento desses casos não possuem nenhuma dessas anormalidades e são referidas como B-others, e 50% desse subgrupo possui perfil de expressão gênica semelhante ao grupo BCR-ABL1, sendo chamados então de BCR-ABL1-like. Esse subgrupo possui diferenças genéticas características, como mutações nos genes JAK1/2, IL7R α , e CRLF2, além da expressão gênica aumentada deste último. O CRLF2 forma um heterodímero com a cadeia alfa do receptor de Interleucina 7 (IL-7R α) ou CD127, formando o receptor da citocina TSLP. Estudos envolvendo o CRLF2 têm apresentado resultados controversos devido à não utilização de técnicas padronizadas para sua detecção. Dessa forma, temos como objetivo estabelecer um algoritmo de testes combinados imunofenotípicos e moleculares capazes de predizer o status do CRLF2 e sua associação com subtipos moleculares e celulares em

amostras de crianças com LLA-cpB. Realizou-se análise do painel de anticorpos monoclonais CD10FITC/CD127PE/CD45PerCP-CY5.5/CD19PE-CY7/CRLF2APC em 138 amostras de LLA-cpB no diagnóstico (≤ 18 anos) quanto à expressão celular de CRLF2 e CD127 em blastos leucêmicos, avaliando percentual e intensidade mediana de fluorescência (IMF). Para avaliar a ploidia desses casos, foi utilizado o índice de DNA por citometria de fluxo multiparamétrica (CFM), e a expressão gênica do CRLF2 foi avaliada por RTq-PCR. Já as alterações moleculares ETV6-RUNX1, E2A-PBX1, BCR-ABL1, r-KMT2A foram avaliadas por RT-PCR. Os pacientes foram divididos em grupos de expressão baixo, intermediário e alto de acordo com o percentual e IMF do CRLF2 por CFM. Cento e nove pacientes (85,2%) tiveram $< 20\%$ de células positivas, ao passo que oito (6,2%) tiveram entre $\geq 20\%$ e $< 70\%$ e onze (8,6%), $\geq 70\%$. O subtipo Pré-B (B-III) apresentou maior percentual de células positivas para o CRLF2 (mediana 6,7%) que o subtipo Pr6-B (B-I) (mediana 1,2%) ($p = 0,02$). Casos ETV6-RUNX1 positivos apresentaram menor percentual de células positivas (mediana 0,95%) que ETV6-RUNX1 negativos (mediana 4,1%) ($p = 0,0298$). Não foram encontradas alterações ETV6-RUNX1, E2A-PBX1, BCR-ABL1 e KMT2A-r no grupo de alto percentual do CRLF2 ($p = 0,02$). Além disso, nesse grupo foi encontrado um aumento nos pacientes com idade > 10 anos ($p = 0,04$). Com relação à expressão do CD127, não foram encontradas diferenças estatísticas entre variáveis analisadas, além de não ter sido vista associação com a expressão do CRLF2. A expressão gênica do CRLF2 foi realizada em 45 casos com o intuito de avaliar a correlação molecular e celular. Foi observada uma correlação fraca positiva ($r = 0,362$) ($p = 0,014$) entre a expressão gênica do CRLF2 e a expressão celular avaliada por CFM. Em conclusão, foi possível identificar por meio da expressão celular por CFM casos com expressão diferencial do CRLF2 nas amostras de LLA-cpB. Dessa forma, a CMF pode ser uma ferramenta prática e rápida para avaliação do CRLF2 que pode ser introduzida no diagnóstico clínico.

378. CLINICAL IMPACT OF NUCLEAR SET DOMAIN (NSD) PROTEIN LYSINE METHYLTRANSFERASES (KMT) EXPRESSION IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA (APL)

Deus-Wagatsuma VM^{a,b}, Pereira-Martins DA^a, Koury LC^a, Sánchez SE^{a,b,c}, Nascimento MCD^{a,b}, Lucena-Araujo AR^d, Melo RAM^e, Bittencourt R^f, Pagnano KBB^g, Fagundes EM^h, Rego EM^{a,b}

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

^b Centro de Terapia Celular, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c PhD Fellow from the Students Agreement Postgraduate Program PECPG, CAPES/CNPq Brazil, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^d Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^e Departamento de Medicina Interna, Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brazil

^f Divisão de Hematologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

^g Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^h Divisão de Hematologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Aims: Besides the influence of molecular genetic markers into APL prognosis during the last years, still risk stratification is predicted only by leukocytes and platelet counts. Here, we present the nuclear SET domain (NSD) protein lysine methyltransferases (KMT) family as new candidates for molecular risk score into APL prognosis. **Methods:** A total of 153 consecutive patients (age, 9-78 years) with newly diagnosed APL who were enrolled in the IC-APL study were included. Details about the diagnosis, eligibility criteria and classification of patients are published elsewhere (Rego et al., 2013). The adopted treatment protocol was identical to the PETHEMA/HOVON LPA2005 trial, except for the replacement of idarubicin by daunorubicin. For comparison purposes, isolated CD34⁺ cells ($n = 16$), *de novo* core binding factor (CBF-leukemia, 24 patients), cytogenetically normal (CN-AML, 30 patients) and not otherwise specified (NOS-AML, 11 patients) were included. Gene expression profile was analyzed by qPCR using the normalized copy number to express the results. Using survival receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and the C index, we dichotomized patients into two groups according to NSD1, -2 and -3 expressions

(groups: “lower” and “higher” expression). **Results:** NSD expression was lower in APL, and in all AML subtypes compared to isolated CD34⁺ from healthy donors ($p < 0.001$). Restricting our analysis to APL patients, we show that lower NSD gene expression was associated with the high-risk group, according to PETHEMA/GIMEMA criteria (NSD1, $p = 0.007$; NSD2, $p = 0.022$, NSD3, $p = 0.019$). Baseline features were similar between patients with low and high NSD expression levels, except for high frequency of Bcr2 breakpoint in patients with high expression of NSD1 and NSD3 ($p = 0.006$ for both) and lower frequency of FLT3-ITD mutation in the group with lower expression of NSD1 (OR: 0.28; 95% CI: 0.07-0.9; $p = 0.04$). With a median follow up of 32 months (1-101 months), the estimated 5-year OS rate was 79% (95% CI: 72-84%). Patients with higher expression of NSD2 gene had a higher 5-year OS rate (84%, 95% CI: 71-91%) compared to the lower expression group (53%, 95% CI: 23-73%) (HR: 0.21; 95% CI: 0.1-0.5; $p < 0.001$), albeit these data were not supported by multivariate logistic regression analysis (HR: 0.48; 95% CI: 0.18-1.3; $p = 0.161$). Overall, 126 out of 153 (84%) patients achieved complete hematological remission (CR). The estimated 5-year DFS and the CIR rates were 87% (95% CI: 80-92%) and 12% (95% CI: 7-17%), respectively. According to the NSD gene expression, patients with high expression had a higher 5-year DFS rate than those with a lower expression (NSD1 high expression: 100% vs. low expression: 80%; 95% CI: 69-88%; $p = 0.01$; NSD2 high expression: 96%; 95% CI: 78-99% vs. low expression: 82%; 95% CI: 71-89%; $p = 0.05$; NSD3 high expression: 96%; 95% CI: 76-99% vs. low expression: 82%; 95% CI: 70-89%; $p = 0.04$). In agreement, CIR rate was higher in patients with lower NSD expression in comparison to patients with high expression (NSD1 high expression: 0% vs. low expression: 19%; 95% CI: 0-28%; $p = 0.008$; NSD2 high expression: 3%; 95% CI: 0-10% vs. low expression: 17%; 95% CI: 9-26%; $p = 0.05$; NSD3 high expression: 4%; 95% CI: 0-11% vs. low expression: 18%; 95% CI: 9-27%; $p = 0.037$). **Conclusion:** This is the first study showing that low NSD transcript levels may predict a short survival and high risk of relapse in APL patients treated with ATRA and anthracycline-based chemotherapy.

379. TREATMENT OUTCOME OF BRAZILIAN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA ACCORDING TO THE GENE EXPRESSION PROFILE OF NUCLEAR SET DOMAIN (NSD) GENES: AN ICAL STUDY

Deus-Wagatsuma VM^{a,b}, Pereira-Martins DA^a, Figueiredo-Pontes LL^{a,b}, Koury LC^a, Mendoza SES^{a,b,c}, Lucena-Araujo AR^d, Bezerra MAC^d, Saldanha-Araujo F^e, Silva FP^e, Bittencourt R^f, Pagnano KBB^g, Fagundes EM^h, Rego EM^{a,b}

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

^b Centro de Terapia Celular, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c PhD Fellow from the Students Agreement Postgraduate Program PECPG, CAPES/CNPq Brazil, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^d Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^e Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil

^f Divisão de Hematologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

^g Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^h Divisão de Hematologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Aims: Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disease characterized by different recurrent cytogenetic aberrations that provide the most important prognostic information at diagnosis. However, the prognosis for the majority of patients with AML remains dismal, and identification of novel markers for risk stratification and therapeutic targeting is needed. In this sense, the nuclear SET domain (NSD) protein family, composed of three members, NSD1, -2 and -3, appears to be a promising epigenetic target in the AML risk stratification. Our aim was to use the expression profile for NSD1, -2 and -3 to stratify Brazilian patients with *de novo* AML and address its applicability to determine treatment outcome. **Methods:** Overall, 110 subjects (age, 12-88 years) were included. Seventy (64%) patients were treated in Recife (Northeast Brazil), while 40 (36%) patients were treated in Ribeirão Preto (Southeast Brazil). The baseline features were similar between centers.

The treatment protocol was described previously (Lima AS et al., 2015). Briefly, patients were treated with conventional chemotherapy consisting of daunorubicin (60 mg/m²/d for three days) and cytarabine (200 mg/m²/d for seven days) as induction, followed by two or three courses of consolidation therapy with high dose cytarabine (above 1 g/m²/d). For comparison purposes, CD34⁺ cells isolated from the total bone marrow of healthy donors (16 subjects) were included. The transcript levels of NSD genes were quantified using the TaqMan Gene Expression Assay, following the manufacturer's instructions. Using survival receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and the C index, we dichotomized patients into two groups according to gene expression (groups: “lower” and “higher” expression). **Results:** All NSD expression levels are lower in *de novo* AML samples compared to CD34⁺ cells ($p < 0.001$). Baseline characteristics were similar between patients with low and high expression, except for higher blast count in bone marrow in the high expression group for NSD1 and -2 ($p = 0.009$ and $p = 0.033$, respectively). With a median follow-up time of nine months (range: 0-61 months), the estimated 5-year OS rate was 25% (95% CI: 14-37%). Patients assigned to the high expression of NSD1 gene exhibited higher 5-year OS rate (37%, 95% CI: 12-42%) than patients assigned to the lower expression group (12%, 95% CI: 7-40%; $p = 0.06$). Out of the 61 patients who achieved CR, 18 patients (31%) relapsed at a mean time of 44 months (range: 0-67 months), and the estimated 5-year DFS was 50% (95% CI: 31-66%). Patients with a low expression for NSD1 had significantly lower 5-year DFS (35%; 95% CI: 12-60%) compared with patients with a higher expression (60%; 95% CI: 32-79%; $p = 0.028$). This result was consistent with the multivariable proportional hazards analysis (HR: 0.58, 95% CI: 0.34-0.97; $p = 0.041$) after adjustment for age, cytogenetic risk stratification, and leukocyte counts at diagnosis as confounders. **Conclusions:** To our knowledge, the current study represents the first evaluation of NSD transcript levels in patients with AML in a clinical context. In summary, we identified NSD1 transcript levels as an independent favorable risk marker in AML. Our findings provide important insights into the characterization of AML patients in developing countries, albeit these data required confirmation in an independent patient cohort.

380. A EXPRESSÃO DE KMT2E SENSIBILIZA CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA AO ATRA

Almeida LY^a, Weinhauser I^a, Silva CLA^a, Cândido LA^a, Poltronieri JO^a, Bonaldo CCOM^b, Martins DAP^a, Rego EM^a

^a Departamento de Clínica Médica, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

O produto do gene humano KMT2E (*human lysine methyltransferase 2E*) exerce papel importante na hematopoiese e é capaz de regular o perfil de metilação da lisina 4 da histona H3 (H3K4). A expressão elevada de KMT2E foi associada a um prognóstico favorável em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). De acordo, o nosso grupo relatou que os níveis reduzidos de RNAs mensageiros do KMT2E foram associados a prognóstico ruim em pacientes com leucemia promielocítica aguda (LPA) tratados com ácido all-trans-retinoico (ATRA) e antraciclina. Além disso, demonstrou-se que a indução da expressão de KMT2E aumenta a diferenciação granulocítica de promielócitos leucêmicos humanos mediada por ATRA. No presente estudo, nós quantificamos a expressão de KMT2E em linhagens celulares de LMA não LPA e avaliamos se a indução da expressão de KMT2E modifica a sensibilidade ao ATRA. A expressão de KMT2E foi avaliada por qPCR nas linhagens celulares de LMA NB-4, THP-1, K562, Kasumi-1, MV4-11 e U937 AML e, baseado no fato de que células U937 têm baixa expressão desse gene, essa linhagem foi selecionada para as análises *in vitro* e *in vivo*. As células U937 foram transfectadas com o vetor lentiviral pCDH-MSCV-MCS-EF1-GFP, que corresponde ao cDNA da isoforma longa do gene KMT2E (U937 KMT2E). Células transfectadas com o vetor vazio foram usadas como controle (U937 pMEG). O produto proteico do KMT2E foi detectado por Western blotting. Para verificar a diferenciação mieloide *in vitro*, as células foram tratadas com ATRA (5 µM) ou DMSO (veículo) por 94h e avaliadas quanto à expressão de CD11b, CD11c e CD14 por citometria de fluxo (FACSCalibur flow cytometer, BD Biosciences). As morfologias celulares foram analisadas em preparações de citocentrífuga. Para verificar os

efeitos *in vivo* do ATRA, 15 camundongos NOD/SCID IL2Rgamma-c null foram inoculados subcutaneamente com células U937 pMEG e U937 KMT2E nos flancos direito e esquerdo, respectivamente. Sete dias após o transplante, os tumores eram palpáveis (1 mm³), e iniciou-se o tratamento intraperitoneal diário com ATRA (5 mg/kg; n = 8) ou DMSO (n = 7). No 14º dia pós-transplante, os camundongos foram eutanasiados e os tumores, coletados e mensurados. O teste Kruskal-Wallis, seguido do pós-teste de Dunn, foi utilizado para analisar os dados no software GraphPrism5. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. As células U937 KMT2E não apresentaram diferenças morfológicas ou imunofenotípicas quando comparadas aos controles (não transfectado ou pMEG). Entretanto, quando tratadas com ATRA, as células U937 KMT2E exibiram valores de intensidade média de fluorescência (MIF) de CD11b significativamente maiores ($140,4 \pm 74$) que os dos controles ($54,1 \pm 17$). A análise morfológica mostrou diferenciação monocítica. Simultaneamente, células U937 KMT2E tratadas com ATRA proliferaram menos quando comparadas aos controles não tratados. No modelo animal, o grupo controle apresentou tumores maiores em relação ao grupo tratado com ATRA. Notavelmente, o tratamento com ATRA foi mais efetivo em reduzir o volume ($p = 0,007$) e peso ($p = 0,0028$) dos tumores contendo células U937 KMT2E comparados àqueles com células U937 pMEG. Levando-se em consideração os estudos prévios que demonstram que o KMT2E é capaz de se ligar a H3K4, nós hipotetizamos que o ATRA altera o perfil epigenético da linhagem celular U937 e, consequentemente, a atividade funcional do KMT2E.

381. LITHIUM CHLORIDE PROMOTES APOPTOSIS AND LEADS TO DIFFERENTIATION IN ATRA-RESISTANT LEUKEMIC CELLS

Borré CI^a, Wagatsuma VMD^{b,c}, Rego EM^{b,c}, Pranke PHL^{a,d,e}

^a Laboratório de Hematologia e Células-tronco, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

^b Centro de Terapia Celular (CTC), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^c Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^d Programa de Pós-Graduação em Fisiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

^e Instituto de Pesquisas com Células-Tronco (IPCT), Porto Alegre, RS, Brazil

Acute promyelocytic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia (AML) characterized by a reciprocal translocation between chromosomes 15 and 17, leading to a blockage of normal myeloid differentiation. The usual therapy includes trans-retinoic acid (ATRA), which promotes the differentiation of immature cells. However, the ATRA is not efficient in all cases of APL, as in the case of resistant leukemias. Thus, the objective of this study is to evaluate whether lithium chloride, a drug used in psychiatric disorders, could contribute to an improvement in the prognosis of ATRA-resistant leukemic cells.

Materials and methods: ATRA-resistant NB4R2 cells were cultivated in RPMI 1640 medium, 10% SFB and 1% penicillin/streptomycin in a 5% CO₂ environment, maintained at 37 °C. To assess cell viability, NB4R2 cells were seeded in a 96-well plate at a density of 1×10^4 cells/well. The cells were treated with lithium chloride at doses of 2.5 mM; 5 mM; 7.5 mM and 10 mM at 0, 24, 48 and 72 hours. After treatment, the cells were submitted to the MTT assay. The MTT assay was also applied to assess the viability of treatment with lithium and ATRA. The cells were seeded in a 96-well plate at the density of 1×10^4 cells per well. They were treated with lithium at 10 mM and ATRA at 1 µM at 24, 48, 72, 96 and 72 hours. To observe the change of cell morphology and for their analysis of differentiation, the cells were prepared in smears, stained with Leishman hematological dye and read under an optical microscope. **Results:** The MTT assay showed that lithium causes cytotoxicity in NB4R2 cells as a result of time. Treatment with various dosages of lithium (2.5 mM, 5 mM, 7.5 mM and 10 mM) showed that within 72 hours NB4R2 cells undergo a significant drop in viability at all drug dosages. During treatment with ATRA and lithium the MTT assay demonstrated that the treated cells suffer a significant decrease in viability in a time-dependent manner. The result of the assay also showed that lithium and ATRA promote cytotoxicity when used alone. However, the viability decreases even more when the two drugs are used concomitantly. Morphology analyses of the cells submitted to

treatment showed that ATRA-resistant NB4R2 cells succumb to myelocytic differentiation when treated with ATRA and lithium. **Discussion and conclusion:** ATRA treatment-resistant leukemia is a challenge for cancer therapy. Failure to treat and relapse are factors that lead to the poor prognosis of the disease. Lithium is a drug widely used in the treatment of psychiatric abnormalities and has been described as an activator of cell proliferation pathways such as WNT-B and also as a down regulator of DNA methylation in some other cells. Lithium is well tolerated by the human organism and in cultivated cells in low dosages (up to 10 mM). In this preliminary study, lithium proved to be a good ally in the *in vitro* treatment of leukemia, increasing cytotoxicity even at doses considered non-toxic to the organism and promoting differentiation in leukemic cells resistant to ATRA. The study is still being developed to better understand the pathways that lithium plays. **Funding:** CNPq, FAPERGS and Stem Cell Research Institute.

382. FUSARIOSE DISSEMINADA E ARTRITE SÉPTICA POR CANDIDA TROPICALIS EM PACIENTE COM LEUCEMIA AGUDA

Loss SR, Carvalho LM, Cavalcante EM, Langhi MM, Ujvari SC, Zampieri JP, Bachour P, Baiocchi OC, Bordin JO

Centro de Oncologia, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As Infecções Fúngicas Invasivas (IFI) em pacientes imunossuprimidos conferem aumento importante da morbimortalidade, representando, assim, um problema de grande impacto na população onco-hematológica. O risco de IFI correlaciona-se estreitamente com a duração e gravidade da neutropenia, o uso prolongado de antibióticos e o número de ciclos de quimioterapia, condições comumente encontradas nos pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Previamente ao uso rotineiro das profilaxias antifúngicas, *Candida* spp representava o agente etiológico responsável pela maioria dessas infecções, seguida pelo *Aspergillus* spp e outros fungos filamentosos, como *Fusarium* spp. Porém, nos últimos anos, tem-se observado mudanças nesse perfil. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 56 anos, com diagnóstico de LMA com cariótipo normal, submetida à indução com esquema quimioterápico “3 + 7” (idarrubicina + citarabina) e consolidação com citarabina em altas doses, em uso de profilaxias anti-infecciosas com posaconazol, valaciclovir e sulfametoxazol + trimetoprima, evoluiu após início do tratamento com toxicidade hepática, sendo necessária a suspensão de posaconazol. Após 19 dias de quimioterapia, paciente inicia quadro de artralgia em joelho esquerdo e derrame articular. Naquele momento, encontrava-se neutropênica, sendo submetida à punção do líquido articular e introduzida antibioticoterapia de amplo espectro. A análise do líquido demonstrou presença de leveduras, confirmando infecção por *Candida tropicalis*. Realizada então limpeza cirúrgica da articulação e introduzido caspofungina, com melhora progressiva do quadro clínico. Paciente evoluiu com recaída precoce da LMA, sendo iniciado novo esquema quimioterápico. Após 8 dias, foram evidenciadas lesões nódulo-papulares disseminadas com áreas de necrose central em algumas delas. Realizada biópsia de pele, que confirmou diagnóstico de fusariose, iniciando-se então tratamento com anfotericina B lipossomal e voriconazol. No entanto, paciente evoluiu com piora do quadro infeccioso e refratariedade da doença de base, evoluindo com óbito 30 dias depois. **Discussão:** Pacientes com neoplasias hematológicas apresentam falhas em diversos pilares da resposta imune, destacando-se quebra de barreira cutâneo-mucosa, além de prejuízo na fagocitose nos portadores de LMA, propiciando assim aumento da incidência de infecções fúngicas. Apesar da introdução de profilaxias antifúngicas com azólicos, em grande parte dos pacientes de risco, a infecção por *Candida* (inclusive as não *albicans*) sempre devem ser consideradas. No que diz respeito à infecção por fungos filamentosos, o *Aspergillus* spp ainda ocupa o primeiro lugar entre os agentes mais comumente envolvidos; entretanto, com as medidas ambientais protetoras, estratégias de vigilância e profilaxias eficazes com pressão seletiva das drogas utilizadas, infecções por outros agentes, como *Fusarium* spp, têm merecido atenção especial, com aumento da sua incidência. **Conclusão:** O tratamento dos pacientes onco-hematológicos propicia aumento da incidência de IFI por diversos fatores. Por isso, diante de pacientes neutropênicos, com febre persistente associada a outras manifestações clínicas, deve-se sempre considerar como hipótese diagnóstica a infecção por agente fúngico, a despeito da grande evolução de drogas antifúngicas de amplo espectro e de estratégias preventivas.

383. AN UNUSUAL CASE OF GELATINOUS BONE MARROW TRANSFORMATION ASSOCIATED WITH MONOSOMY 7 MYELODYSPLASTIC SYNDROME (MDS) PRIOR TO AML TRANSFORMATION

Cavalcante EM, Menezes Y, Baiocchi OC, Zampieri JP, Kerbauy FR, Langhi MM, Carvalho LM, Loss SR

Centro de Oncologia, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Gelatinous bone marrow transformation (GMT) is an extremely rare disorder characterized by stromal deposition of extracellular gelatinous substances such as mucopolysaccharides rich in hyaluronic acid. This condition has been reported in association with chronic diseases that lead to malnutrition, such as starvation, anorexia, human immunodeficiency virus infection and solid tumors. MDS and AML have been reported in very few cases. It remains a disorder of unknown pathogenesis. We present a case of GMT-associated MDS that led to an acute leukemic transformation. **Case report:** A 72-year-old male with a two-month history of malaise and fever was admitted with evident pancytopenia. His medical history included arterial hypertension, hypothyroidism, pulmonary emphysema and two episodes of non-alcoholic acute pancreatitis. He had a heavy smoking history. His nutritional status was adequate. On physical examination, mild skin pallor was observed; no lymph node, liver or spleen enlargement. Blood count: hemoglobin 8.8 g/dL, MCVfL 105.6, WBC $2.5 \times 10^3/\mu\text{L}$ with 30% neutrophils, platelet count of 41,000/ μL and reticulocytopenia. Vitamin B12 and folic acid concentrations were normal, ferritin level was 925 microg/L (normal up to 262 microg/L) and transferrin saturation was 46%. No evidence of hemolysis was found. Extensive serological investigation and screening for autoimmune and malignant diseases were negative. Results of two BM aspirates were inconclusive (dry tap). A histological examination of the bone marrow showed very low cellularity predominantly in the erythroid and lymphoplasmacytic series. Accentuated GMT was observed. Immunohistochemistry showed a small number of megakaryoblasts and few CD34 positive immature cells. The detection of monosomy 7 by fluorescence in situ hybridization favored the hypothesis of hypocellular MDS. PNH clone cells were absent. The patient was kept under hypomethylating therapy with 5-azacytidine and blood transfusion support for 12 months. Blood counts started to drop and no clinical improvement was achieved with the therapy. A new BM aspirate showed an important increase of myeloid lineage immature cells and BM biopsy showed reduction of the GMT and the presence of numerous CD61+ megakaryoblasts and a smaller population of CD34+/CD117+ leukemic blasts, suggesting transformation to acute megakaryoblastic leukemia. "7+3" induction chemotherapy with idarubicin and cytarabine was initiated, but an early interruption had to be made due to a life-threatening sepsis-related event. After the clinical recovery, decitabine was initiated and partial disease control was achieved. **Discussion:** In spite of being associated with a few debilitating diseases, GMT has been rarely reported. The majority of cases has been described in patients who had undernutrition. Hematologic malignancies such as MDS and AML have been previously reported. It is believed that the deposition of hyaluronic acid reduces hematopoiesis by altering the hematopoietic microenvironment and the stroma of the bone marrow. In our patient, GMT was present for 12 months prior to the diagnosis of AML; as far as we know, only one other similar case has been described. The association with monosomy 7 MDS was present in both cases. This condition is related to high mortality rates within a year in consequence of advanced underlying diseases and comorbidities. An unusual long-term survival is observed in our patient.

384. LINFOMA LINFOBLÁSTICO T PRIMÁRIO DE OVÁRIO: RELATO DE CASO

Siqueira DB, Jr CVX, Pereira J, Rosa LI, Rocha V

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

Introdução: O acometimento de órgãos genitais por linfomas não Hodgkin (LNH), incluindo tecido ovariano, ocorre tardiamente e no contexto de doença disseminada, representando importante fator adverso. Por outro lado, linfoma primário de ovário é raro, correspondendo a 1,5% dos tumores ovarianos e 0,5% dos LNH. Porém, há poucos dados na literatura, sendo seu diagnóstico bastante desafiador. **Objetivo:** Descrever um subtipo histológico raro de LNH primário de ovário no serviço de

Hematologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP. **Relato:** Paciente, feminina, 29 anos, nuligesta, previamente hígida, apresentando há 30 dias dor abdominal de forte intensidade e discreto aumento do volume pélvico, sem outras queixas. Tomografia computadorizada de abdômen evidenciou lesões expansivas ovarianas bilaterais predominantemente sólidas, com discretas áreas liquefeitas/necróticas de perimeio, medindo 10,0 cm à direita e 10,5 cm à esquerda e ascite discreta. Foi submetida a ooforectomia unilateral esquerda, com biópsia de congelação intraoperatória sugestiva de neoplasia pouco diferenciada, anatomopatológico compatível com linfoma de alto grau e perfil imunohistoquímico característico de linfoma linfoblástico de células T CD20-, CD3+, CD10+, CD99+, KI-67+ (alto índice), TDT+. Estadiamento com tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-CT) com 18-fluorodeoxiglicose (FDG) identificou massa expansiva anexial direita, de aspecto sólido e áreas de liquefação, com limites bem definidos, medindo 10,0 cm, sem outras áreas adicionais de hipermetabolismo glicolítico. Avaliação de medula óssea e sistema nervoso central sem evidência de acometimento neoplásico, configurando diagnóstico de doença restrita ao tecido ovariano. Foi iniciado tratamento com protocolo BFM modificado e radioterapia de consolidação. **Discussão:** Acometimento ovariano por LNH ocorre mais frequentemente de forma secundária no contexto de doença disseminada. Para distinguir as formas primária e secundária, utilizam-se os critérios propostos por Fox et al., com importante impacto prognóstico. As células neoplásicas podem originar-se em linfócitos T ou B presentes nos granulomas corticais, nos folículos ovarianos e no corpo lúteo. Os subtipos linfoma de Burkitt e linfoma difuso de grandes células B são os mais comuns, porém há menos de dez casos descritos do subtipo histológico de linfoma linfoblástico T. A mediana de idade no diagnóstico é de 47 anos, com acometimento bilateral frequente, diâmetro superior a 5 cm e sintomas iniciais atribuíveis à massa tumoral. Os achados ultrassonográficos são inespecíficos, e a tomografia computadorizada evidencia massa hipodensa com leve captação do contraste. O tratamento baseia-se no subtipo histológico identificado, com descrições raras e não padronizadas na literatura devido à sua raridade. **Conclusão:** O acometimento ovariano primário por linfomas é bastante raro, em especial o subtipo linfoblástico T. Entretanto, esse subtipo de linfoma deve ser considerado no diagnóstico diferencial dos tumores sólidos de ovário, visto seu impacto prognóstico e necessidade de tratamento específico.

385. LEUCEMIA BIFENOTÍPICA B/MONOCÍTICA COM ASSINATURA IMUNOFENOTÍPICA CARACTERÍSTICA E ACHADO CITOGENÉTICO INCOMUM

Maia ACA, Paiva TA, Leal AM, Rosa LI, Tucunduva LTCM, Junior WFS, Buccheri V, Velloso EDRP, Rocha V

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

Introdução: Leucemia Aguda de Fenótipo Misto (LAFM) é uma rara condição clínica caracterizada pela diferenciação em mais de uma linhagem. O diagnóstico muitas vezes é difícil, necessitando avaliação morfológica e imunofenotípica cuidadosa. Parte desses casos possui uma assinatura genética, revelada pelo cariótipo convencional ou hibridização fluorescente in situ (FISH) em 59-91% dos casos. A OMS destaca como entidades recorrentes o cromossomo Philadelphia e os rearranjos envolvendo o cromossomo 11q23 (KMT2A), sendo as outras alterações encontradas de impacto menos claro na apresentação e no prognóstico. **Relato de caso:** Paciente de 53 anos, com fraqueza e dispnéia há 20 dias. Na admissão no pronto socorro, apresentava Hb: 3,0 g/dL, Plaquetas: 38 mil/mm³; Leucócitos: 3690 mil/mm³; Neutrófilos: 740 mil/mm³; Linfócitos: 1100 mil/mm³ e presença de 45% de blastos na periferia. Quadro clínico e tomográfico sugeria pneumocistose, sendo então empiricamente tratada. Avaliação medular evidenciava 89,6% de blastos, divididos em duas populações morfológicamente distintas – uma primeira sugestiva de linfoblastos e outra sugestiva de monoblastos e promonócitos. A imunofenotipagem foi compatível com LAFM (B/monocítica) – uma população de blastos linfoides B (64%) – CD34+, CD19+, CD22+, CD79a+ com expressão anômala de CD13 (fraca intensidade) e CD33+. Esta população era negativa para CD10, CD20, cyIgM, CD36, CD64, MPO, cyCD3, CD7, CD56 e CD38, e a segunda, formada por monócitos anômalos (15,5%) – CD13+, CD14+, CD33+, CD64+, CD11b+, CD11c+, CD38+ e negativa para CD34, HLA-DR, CD36, CD56 e MPO. No cariótipo convencional, foram visualizadas cinco metáfases com t(3;12)(p21;p13), além de deleção terminal do cromossomo 11q23 e outras cinco metáfases com monossomia do X. O FISH break-apart para o gene

KMT2A mostrou 9/200 núcleos interfásicos com apenas um sinal para MLL (abaixo do valor de referência do método). Após melhora infecciosa durante pré-fase com corticoide, iniciado tratamento quimioterápico com protocolo Hyper-CVAD, porém paciente evoluiu com múltiplas complicações infecciosas na fase de aplasia, evoluindo para óbito.

Discussão: As LAFM são leucemias raras e de diagnóstico por vezes complexo, necessitando a integração da morfologia, imunofenotipagem e genética. Nesse caso apresentado, diversos indícios de desregulação do gene KMT2A (antigo MLL) foram encontrados – apresentação B-monocítica, negatividade para o CD10 no blasto linfóide e curso clínico agressivo. O KMT2A é uma enzima envolvida na metilação de histonas, mudando, portanto, a transcrição e expressão gênicas. Nesse caso, a suspeita de rearranjo desse gene foi surpreendentemente confirmada com o achado de deleção do mesmo. Deleções 11q são raras em leucemias agudas em geral, com raros relatos em LAFM. Ma et al. mostraram que a maior parte das deleções do cromossomo 11 em LMA envolve o KMT2A. Os casos de del11q não entram como entidade recorrente pela classificação da OMS, porém, tendo em vista o semelhante fenótipo clínico-laboratorial, provavelmente preservam o sombrio prognóstico desses casos. **Conclusão:** Translocações do gene KMT2A são relativamente comuns nas LAFM (9,4%), sendo marcadas pelo fenótipo B-monocítico e padrões de expressão imunofenotípicos característicos. O achado de del11q23, apesar de incomum e pouco relatado, especialmente em LAFM, denota a importância da adequada caracterização clínico-imunofenotípica em leucemia aguda, para melhor classificação prognóstica.

386. PREVALÊNCIA E IMPACTO PROGNÓSTICO DAS MUTAÇÕES FLT3-ITD E NPM1 EM UMA COORTE DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DO ABC (SP), BRASIL

Susanna CN, Borducchi JHM, Mauad VAQ, Aquino GSA, Cesquim YC, Silva ML, Rodart IF, Giglio AD, Giglio AD, Borducchi DMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar a prevalência e o impacto das mutações nos genes FLT3 e NPM1 na região do ABC (SP) – Brasil. **Material e métodos:** Avaliaram-se de forma prospectiva e retrospectiva 38 pacientes adultos com LMA do Hospital Estadual Mario Covas entre maio de 2008 e outubro de 2016. Para investigar as mutações, primeiro extraiu-se o DNA genômico, usando o DNA Illustrative Blood GenomicPrep Mini Spin® Kit, da amostra de 5 mL de sangue periférico e medula óssea de pacientes previamente selecionados. Em segundo lugar, foi realizado PCR semi-quantitativo para amplificar as amostras usando primers específicos para as mutações NPM1 e FLT3. A reação de PCR foi realizada por meio do reagente Taq DNA Polymerase Recombinant®, de acordo com o protocolo do fabricante. Utilizaram-se 30-50 ng de DNA para amplificação da sequência de interesse. Após a reação de PCR, realizou-se purificação do produto de PCR com o kit PureLink PCR Micro® Kit. Posteriormente, o material purificado foi diluído com água livre de nuclease. O produto de PCR foi avaliado por meio de uma mistura de 8,8 µL de formamida, 0,2 µL de padrão de tamanho de LIZ® 600 µL de GeneScan™ 600 e 1 µL de produto de PCR purificado. Essa mistura foi pipetada em uma placa de 96 poços e incubada a 95 °C durante 3 minutos, colocada sobre uma camada de gelo durante 5 minutos e levada para o aparelho de eletroforese capilar (Applied Biosystems 3500) programado para análise de fragmentos longos. As injeções foram pré-analisadas no programa Gene Mapping 5. **Resultados:** Como resultado da investigação, tivemos uma boa leitura gráfica de 38 amostras para a mutação FLT3 e 34 para NPM1. Foram encontradas dez amostras mutadas para FLT3 e sete para NPM1 (26,3 e 20,6%, respectivamente). **Discussão:** Diversos fatores determinam o prognóstico de pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA), incluindo as mutações em FLT3 (15-25%) e NPM1 (35%), que apresentam um valor prognóstico pobre e favorável, respectivamente. Neste estudo, a porcentagem de pacientes com a mutação FLT3 mostrou-se muito próxima da literatura. No entanto, a mutação NPM1 apresentou-se com uma porcentagem abaixo do esperado. É importante destacar que, dos sete pacientes com mutação NPM1, quatro apresentavam mutação FLT3 associada. **Conclusão:** Concluindo, as mutações FLT3 e NPM1 são frequentes na população brasileira, sendo a sua análise importante para o conhecimento do prognóstico do paciente e, assim, determinar a melhor terapêutica de forma individualizada. Mais estudos são necessários para confirmar esses resultados preliminares.

387. A CITOMETRIA DE FLUXO NO DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLO E LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

Beltrame MP, Cognialli RCR, Kluk DAC, Munhoz EC, Koehler J, Kukla VF, Rodrigues RFR

MANTIS Diagnósticos Avançados, Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Demonstrar a utilidade da citometria de fluxo como ferramenta para o diagnóstico de leucemia aguda e mieloma múltiplo (MM), geralmente descrita não apenas como uma complicação da quimioterapia, mas também na ausência de quimioterapia ou em conjunto no momento do diagnóstico. **Relato:** Paciente masculino, 78 anos, hipertenso e diabético. Em julho de 2017, apresentou sangramento nasal e tonturas, sem outros sintomas. Não apresentou hepatoesplenomegalia ou linfonodomegalias palpáveis. Hemograma de 23/08/2016 – Hb: 12,2 g/dL, VG: 36%, VCM: 94 fL, Leucócitos: 3.700/mm³, Linfócitos: 56%, Neutrófilos: 36%, Bastões: 2%, Eosinófilos: 3%, Monócitos: 3%, Plaquetas: 75.000/mm³. Em julho de 2017, apresentou pancitopenia e componente monoclonal sérico. Cariótipo normal. Foi encaminhada a medula óssea para avaliação de MM por citometria de fluxo. Primeiramente foi realizado o painel para mieloma múltiplo. A padronização, calibração e preparação da amostra seguiu o protocolo do Euroflow (2010). Os anticorpos monoclonais utilizados foram: CD19, CD27, CD38, CD45, CD56, CD81, CD117, CD138, cadeias leves Kappa e Lambda. Na sequência, o painel de anticorpos monoclonais foi ampliado para LMA: CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD19, CD33, CD34, CD36, CD38, CD45, CD56, CD64, CD71, CD117, CD123, HLA-DR. Foram adquiridos 100.000 eventos no citômetro de fluxo FACS Canto II, software Diva (BD-EUA), e, para a análise, foi utilizado o software Infinicyt (Cytognos-Espanha). **Resultado/Discussão:** A análise imunofenotípica de medula óssea mostrou 20,4% de blastos da linhagem mieloide e padrão alterado de maturação da linhagem neutrofílica, compatível com leucemia mieloide aguda. Esse fenótipo pode ser encontrado na LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia, bem como na LMA relacionada à terapia (OMS 2008/2016). Além disso, 6,2% de células plasmáticas de fenótipo anormal e clonal, sugestivo de mieloma múltiplo. Apesar do carótipo normal, esses achados podem ser encontrados na deleção dos cromossomos 5 e 7, além de mutações nos genes FLT3, NPM1 e CEPBA. **Conclusão:** A análise por citometria de fluxo é uma ferramenta extremamente eficaz na detecção do mieloma múltiplo, bem como na detecção de leucemia mieloide aguda, o que permitirá a identificação das células plasmáticas anormais e dos blastos, no estudo da doença residual mínima, nos diversos estágios da terapêutica.

388. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA T COM AMPLIFICAÇÃO DO GENE ABL1 DEVIDO A ADD(9)(Q34.1): RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Molla VC^a, Pereira AD^a, Szor RS^a, Fonseca ARBM^a, Ferreira AM^a, Amarante GDB^a, Chauffaille MLLF^b, Tucunduva LTCM^a, Novis YAS^a, Rodrigues CA^a

^a Departamento de Hematologia, Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP, Brasil

^b Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda T (LLA-T) apresenta predominância no sexo masculino (2:1), principalmente em crianças e adultos jovens, com incidência de três casos por milhão/ano (EUA) e corresponde a 15 a 25% do total de casos de LLA. A amplificação do ABL1 [AMP(ABL1)] pelo gene de fusão NUP214-ABL1 está presente em 6% dos casos de LLA-T, e a ativação da tirosinoquinase ABL1 é responsável por vias de sobrevivência e proliferação celular. **Objetivos:** Relatar um caso de LLA-T com AMP(ABL1) e revisar a literatura quanto a fisiopatogênese, terapias e prognóstico. **Material e métodos:** Relato de caso e revisão da literatura. **Resultados:** Paciente masculino, 55 anos, há 10 dias com tosse seca e dispnéia, TC de tórax com derrame pleural extenso à esquerda e massa mediastinal. Exames laboratoriais no diagnóstico: Hb 14,2 g/dL, leucócitos 56180/mm³, blastos 57%, plaquetas 167000/mm³; LDH 710 U/L; mielograma: constituído em quase sua totalidade por blastos de médio porte, alta relação N/C, cromatina frouxa, nucléolo visível, citoplasma basofílico e agranular; imunofenotipagem (medula óssea): 83% de blastos, compatível com LLA T. Positivos CD7, TdT (nuclear), CD34, CD4 parcial, CD3 (citop.), CD2 parcial, CD10, CD5, CD45,

CD26, CD38 / Negativos: TCR alfa/beta, TCR gama/delta, CD20, CD3(sup.), CD8, CD1a, HLA-DR); cariótipo de medula óssea: 46,XY,del(5)(? q15),add(9)(q34.1),del(10)(q24)[19]/46,XY[1]. Iniciado tratamento com protocolo GRAAL 2013, paciente refratário, mielograma do D17: 44% blastos; FISH nuc ish (CDKN2Ax0,D9Z3x2)[154/200], nuc ish AMP(ABL1),(BCR x2)[186/200]. Iniciado resgate de indução, mais uma vez o paciente foi refratário, mielograma do D17 (reindução) com 67% de blastos. Optou-se por resgate com altas doses de metotrexato, paciente evoluiu com neutropenia febril, crescimento de *Trichosporon* sp em hemocultura, seguido de choque séptico refratário e óbito.

Discussão: A AMP(ABL1) é um evento tardio na evolução da LLA-T, eventualmente associada a outras alterações genéticas, como a ativação do NOTCH1, expressão ectópica do TLX1 ou TLX3 e a deleção do CDKN2 A (como no caso relatado). A add(9)(q34.1) representa outra via de amplificação do gene ABL1, podendo ser identificada por citogenética clássica, e a via originalmente observada é a translocação NUP214-ABL1, uma fusão críptica, identificada apenas por FISH. A pesquisa dessa mutação impacta diretamente o tratamento, pois o gene ABL1 é sensível a inibidores de tirosinoquinase (ITK), sendo mais sensível aos ITKs de segunda geração. Além disso, o gene ABL1 pode ser usado como marcador de doença residual mínima por RT-PCR quantitativo.

Conclusão: O melhor conhecimento e a identificação precoce da amplificação do gene ABL1 na LLA-T contribuem para um tratamento mais adequado e melhora da resposta terapêutica.

389. SÍNDROME HEMATOFAGOCÍTICA COMO CAUSA DE ÓBITO EM LEUCEMIA AGUDA: RELATO DE DOIS CASOS

Jr CVX, Siqueira DB, Junior WFS, Rosa LI, Velloso EDRP, Tucunduva LTCM, Buccheri V, Rocha V

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

Objetivos: Relatar dois casos de síndrome hematófagocítica (SHF) complicando o curso de dois pacientes portadores de leucemia aguda.

Material e métodos: Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso, com revisão bibliográfica. **Relato dos casos:** Caso 1: Paciente do sexo feminino, 22 anos, diagnosticada com Leucemia Linfóide Aguda (LLA) T, sem acometimento de sistema nervoso central (SNC). Iniciado protocolo BFM-86, porém paciente evoluiu com recidiva da doença em SNC ainda nas fases de reindução. Realizado resgate com metotrexato e citarabina em altas doses. Durante o nadir, paciente iniciou quadro febril persistente, tratado como infecção de corrente sanguínea. Apesar de negatificação de hemoculturas, paciente persistiu pancytopenia e febril. Aspirado medular com importante aumento da atividade macrofágica, associado à hiperferritinemia (48929 ng/mL) e hipertrigliceridemia (265 mg/dL). A despeito de antibioticoterapia de amplo espectro, corticoterapia e imunoglobulina endovenosa (IVIG) por 5 dias, paciente evoluiu com disfunção de múltiplos órgãos (DMO), vindo a óbito após 38 dias. Caso 2: Paciente do sexo feminino, 53 anos, diagnosticada com leucemia aguda de fenótipo misto (B/Mieloide) em abril de 2017. Iniciou tratamento de indução de remissão com protocolo Hyper-CVAD. No nadir da indução, evoluiu com múltiplas intercorrências infecciosas – candidemia, infecção de corrente sanguínea por *Acinetobacter* spp multirresistente e sinusite por *Aspergillus* spp com necessidade de sinusectomia. Paciente manteve pancytopenia, com quadro febril prolongado, hiperferritinemia (21909 ng/mL) e aumento da atividade macrofágica visualizada em aspirado de medula óssea, sendo aventada hipótese de SHF. Tratada com corticoterapia e IVIG por 2 dias. Evoluiu com DMO e óbito em 28 dias. **Discussão:** A SHF é caracterizada por lesão de múltiplos órgãos causada pela ativação descontrolada de linfócitos citotóxicos e macrófagos e está associada a neoplasias, infecções e doenças autoimunes. Existem poucas publicações avaliando sua ocorrência no contexto das leucemias agudas, sendo presumida uma etiologia infecciosa na grande maioria delas. Delavigne et al. reportaram incidência de 9,3% em uma série de 343 pacientes adultos durante terapia de indução de leucemia mieloide aguda, sendo encontrada comprovação microbiológica em 75% dos casos. A maior parte faleceu em aplasia, sendo uma causa significativa de falha de indução nessa população. Diagnóstico baseou-se em febre persistente, aumento de ferritina e da atividade macrofágica no aspirado de medula óssea, e a maioria dos casos foi tratada de forma semelhante – corticoides e IVIG. Estudo na população pediátrica com paciente portadores de LLA encontrou uma incidência menor (0,06% em crianças portadoras de LLA-B e 5% em portadoras de LLA-T). Utilização de terapias empíricas como corticoide

e IVIG não parecem ser suficientes para reverter o quadro e permitir a recuperação medular, e o papel de outras terapias, como etoposídeo ou ciclosporina, não está claro nesse subgrupo. **Conclusão:** A SHF pode se apresentar como grave complicação em pacientes durante tratamento contra leucemias agudas. O melhor entendimento dos mecanismos de ativação inflamatória nessa população é importante para permitir o desenvolvimento de terapias mais eficazes.

390. CITOCINAS DE PERFIL TH1, TH2 E TH17 NO MICROAMBIENTE MEDULAR DE PACIENTES COM LLA-B ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOAM

Kerr MWA^{a,b}, Costa AG^c, Alves EB^c, Carvalho MDPSS^a, Loiola BP^a, Ibiapina HNDS^c, Tarragô AM^d, Garcia NP^d, Malheiro A^{a,d}

^a Departamento de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: Na medula óssea de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda-B (LLA-B), o sistema imune tem sua função comprometida devido às alterações ocorridas durante o processo neoplásico, provocando desordens imunológicas no microambiente medular. Esse descontrole induz um novo comportamento nas células, causando um desequilíbrio na produção de várias moléculas, como as citocinas. Além das citocinas serem produzidas e secretadas por diferentes tipos de células, elas influenciam a atividade, diferenciação, proliferação e sobrevivência da célula e ainda regulam a produção e a atividade de outras citocinas. **Objetivos:** Descrever o perfil imunológico de citocinas Th1, Th2 e Th17 na medula óssea de crianças com LLA-B na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) no diagnóstico (D0) e nas fases de indução do protocolo GBTLI-2009 (D15 e D35). **Material e métodos:** Foram coletadas 37 amostras de medula óssea de crianças com diagnóstico de LLA-B atendidas na Fundação HEMOAM. Ao final das coletas, foi realizada a dosagem das citocinas IL-6, TNF- α , IL-2, IFN- γ , IL-17A, IL-4 e IL-10, por citometria de fluxo, com a técnica de CBA (Cytometric Bead Array). A aquisição das amostras foi realizada no citômetro de fluxo FACSCanto II (BD), com cálculo das concentrações em pg/mL de cada citocina elaborado com o software FCAP-Array (v.3). A análise estatística foi desenvolvida com o programa GraphPadPrism® (v.5). **Resultados:** Os resultados demonstraram aumento significativo nas concentrações séricas das citocinas IFN- γ e IL-17A no final da terapia de indução (D35) quando comparado ao D0 e D15 (p = 0,0016 e p = 0,0477, respectivamente). Resultados semelhantes foram encontrados para as citocinas TNF- α , IL-2 e IL-4, porém não houve diferença significativa (p = 0,1503, p = 0,3572 e p = 0,4843, respectivamente). A citocina IL-6 apresentou-se diminuída no D15 quando comparado ao D0 e D35 (p = 0,0001), ao passo que a citocina IL-10 mostrou diminuição ao longo da terapia de indução (p = 0,0006). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que os pacientes com LLA-B apresentam processo de imunossupressão da resposta inflamatória no diagnóstico (D0) quando comparado ao D35 (final da fase de indução). Essa alteração no perfil de resposta pode estar associada à proliferação de células tumorais, visto que, ao final da terapia quimioterápica, observamos o restabelecimento dos perfis de resposta Th1, Th2 e Th17. **Palavras-chave:** LLA-B; Citocinas; Resposta imune; Amazonas.

391. CUSTOS NO TRATAMENTO DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA NO AMAZONAS

Carvalho MDPSS^{a,b,c}, Kerr MWA^{a,b}, Fraiji NA^b, Silva AF^d

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

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

^c Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Ministério da Saúde (MS), Brasil

Objetivos: Conhecer o custo direto da quimioterapia e exames laboratoriais utilizados no diagnóstico e tratamento de pacientes com Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), em uso do protocolo GBTLI LLA, versão 2009, na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam) no ano de 2016. **Material e métodos:** Pesquisa documental, descritiva, de abordagem quantitativa, realizada em um hospital público na cidade de Manaus, para obter informações sobre o custo da quimioterapia e exames laboratoriais de pacientes com diagnóstico de LLA, em uso do protocolo GBTLI LLA, versão 2009. Para o cálculo da quimioterapia foi utilizado a superfície corporal de 1 m² e para as crianças ≤ 1 ano, 0,5 m². A base dos dados foi a Tabela CMED da ANVISA utilizando a alíquota de ICMS de 18%, serviço de análises clínicas e setor de compras do Hemoam. **Resultados:** Os custos por subgrupo de tratamento dos quimioterápicos foram: Baixo Risco Verdadeiro (BRV) Grupo 1: R\$ 12.097,09; BRV Grupo 2: R\$ 13.573,25; Baixo Risco Intermediário (BRI) Grupo 1: R\$ 12.529,33; BRI Grupo 2: R\$ 14.005,50; Alto Risco Responder Rápido (ARRR) Grupo 1: R\$ 16.004,54; ARRR Grupo 2: R\$ 18.133,62; Alto Risco Responder Lento (ARRL) Grupo 1: R\$ 19.787,72; ARRL Grupo 2: R\$ 21.321,42; Leucemia T Responder Rápido (T RR) Grupo 1: R\$ 16.350,57; Leucemia T RR Grupo 2: R\$ 18.604,19; Leucemia T Responder Lento (T RL) Grupo 1: R\$ 17.088,74; Leucemia T RL Grupo 2: R\$ 19.342,36; Philadelphia Positivo Responder Rápido (PhRR): R\$ 17.351,57; PhRL: R\$ 21.286,19; Lactente MLL Responder Rápido (Lactente MLLRR): R\$ 8.658,64; Lactente MLLRL: R\$ 10.775,05; Lactente MLLRR: R\$ 6.358,84; Lactente MLLRL: R\$ 8.323,58. O resultado dos custos dos exames laboratoriais por subgrupo de realizados durante a terapia foram: BRV Grupo 1: R\$ 2.026,5; BRV Grupo 2: R\$ 2.026,5; BRI Grupo 1: R\$ 1.217,15; BRI Grupo 2: R\$ 1.217,15; ARRR Grupo 1: R\$ 1.574,42; ARRR Grupo 2: R\$ 1.574,42; ARRL Grupo 1: R\$ 1.585,39; ARRL Grupo 2: R\$ 1.585,39; Leucemia T RR Grupo 1: R\$ 1.629,94; Leucemia T RR Grupo 2: R\$ 1.629,94; Leucemia T RL Grupo 1: R\$ 1.388,72; Leucemia T RL Grupo 2: R\$ 1.388,72; PhRR: R\$ 1.697,96; PhRL: R\$ 1.580,17; Lactente MLL RR: R\$ 950,73; Lactente MLL RL: R\$ 1.230,25; Lactente MLLRR: R\$ 1.173,77; Lactente MLLRL: R\$ 1.173,77. **Discussão:** No cenário atual, os custos hospitalares têm aumentado, em especial na assistência de alta complexidade, como é o caso do tratamento das crianças com LLA. Ao analisar os resultados, observamos que os subgrupos de maior custo foram LLA ARRL Grupo 2, seguido de LLA Ph+ RL e LLA ARRL Grupo 1, devido à intensificação terapêutica e maior controle laboratorial durante o tratamento. Ressaltamos que, apesar do custo elevado, o mais importante é o investimento diagnóstico precoce dessa patologia, assim como o governo incentivar uma adequada estruturação hospitalar para oferecer melhor assistência aos pacientes e, com isso, obter o resultado esperado, que é de mais de 90% de chance de cura para o grupo de Baixo Risco. **Conclusão:** Esperamos que conhecer o custo do tratamento dos pacientes com LLA sirva de subsídio para o Hemoam buscar recursos financeiros para investir no diagnóstico e tratamento desses pacientes.

392. CARACTERIZAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM LEUCEMIA LINFOIDE NO ESTADO DO AMAZONAS NO PERÍODO DE 2010 A 2015

Junior ALS^a, Alves FS^a, Meneses IP^a, Xabregas LA^a, Kerr MWA^{a,b}, Rodrigues MGA^a, Carvalho MDPSS^{a,b}, Costa AG^{a,c}, Malheiro A^{a,b,d}

^a Departamento de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução: Leucemia linfóide é a neoplasia mais comum na infância, acometendo de 1 a 40 crianças por milhão de habitantes em países de baixa renda per capita. No âmbito nacional, o estado do Amazonas apresenta o terceiro maior índice de incidência de casos leucêmicos. **Objetivos:** Realizar um levantamento epidemiológico dos casos de leucemia linfóide diagnosticados na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM) no período de 2010 a 2015. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo para obter dados epidemiológicos de diagnóstico, idade, gênero, raça,

naturalidade, local de residência e data de óbito de pacientes com leucemia linfóide diagnosticados na Fundação HEMOAM. **Resultados:** Foram identificados 392 pacientes elegíveis ao estudo. Destes, 345 foram diagnosticados com leucemia linfóide aguda (LLA) e 47 com leucemia linfóide crônica (LLC), perfazendo uma incidência média anual de 65 casos. Observou-se maior número de pacientes pediátricos para LLA e idosos para LLC, sendo o sexo masculino e a cor parda as variáveis prevalentes em ambos. Com relação à naturalidade, a capital do estado foi caracterizada por casos agudos, ao passo que o interior foi caracterizado por casos crônicos. Quanto ao local de residência, grande parte residia na capital do estado. A letalidade foi estimada em 37% (LLA) e 19% (LLC). **Conclusão:** Embora observada alta prevalência de casos, as características epidemiológicas mais frequentes entre os tipos de leucemias linfóides se mantiveram constantes. No entanto, considerando as limitações do estudo, pesquisas adicionais devem ser realizadas visando a ampliar o processo de hemovigilância a fim de diminuir os casos subnotificados oriundos principalmente do interior do estado, além de avaliar os fatores de risco associados a essa neoplasia. **Palavras-chave:** Neoplasia hematológica; Epidemiologia; Amazonas.

393. MUDANÇA DE LINHAGEM CELULAR EM LEUCEMIAS AGUDAS

Chereghini AT, Millan NM, Maekawa YH, Sandes AF, Goncalves MV

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Células imaturas leucêmicas expressam antígenos de diferenciação e comprometimento de linhagem hematopoética, sendo classificadas em mielóides (mieloperoxidase+/CD13/CD33 ou CD64/CD14/CD11c), linfoblásticas B (CD19+ e CD10/CD22) ou linfoblásticas T (CD3+), além de linhagens mais raras. Cerca de 1% dos casos apresenta fenótipos mistos, bifenotípicos e, ainda mais raramente, a ausência de qualquer diferenciação, leucemias indiferenciadas. No entanto, a troca de linhagem celular durante o tratamento, i.e. mielóide para linfóide B ou T e vice-versa, é evento ainda menos comum. Esse fenômeno geralmente é associado à presença do gene MLL ou do cromossomo Philadelphia. **Objetivo:** Relatar dois casos de leucemias agudas em que houve troca de linhagem celular durante o tratamento. **Método:** Citometria de fluxo multiparamétrica de oito cores (FACSCanto-II). Marcadores mielóides (CD13/CD33/MPO/CD117/CD64/CD36/CD14), linfóides B (CD19/CD10/CD20/CD22/IgM), linfóides T (CD3/CD7), marcadores de imaturidade (CD34/TdT) e múltiplas linhagens (CD45/HLA-DR/CD38) foram utilizados. **Resultados:** Caso 1: Feminino, Dx aos 2 anos de idade de LLA-B em outro serviço. Cerca de 2 anos após o início do tratamento, apresentou pancitopenia e medula óssea (MO) com 52,5% de blastos de fenótipo misto (monocítica e linfóide B), que expressavam CD34, CD19, CD79a, CD64, CD11c, CD4 baixa intensidade, HLA-DR, CD38, CD45 moderado, NG2, CD7 parcial, CD33 e CD15, sendo negativos para cMPO, cCD3, CD20, CD10, nTdT, cIgM, CD22, CD13, CD11b, CD117, CD36, CD300 e CD14. Cariótipo e FISH, no D15, não mostraram alterações. No D28 de nova indução, apresentava 10% de células anômalas, mas com fenótipo mielóide apenas, com expressão de CD34, CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD64 moderado e CD19 fraco. Os demais marcadores do diagnóstico foram retestados e eram negativos. Novo FISH e cariótipos sem alterações. LCR sem invasão. DRMs subsequentes no D60, D80 e D160 mostravam, respectivamente, 25%, 6% e 1,5% de blastos de fenótipo similar ao D28, exceto pela ausência completa do CD64. Caso 2: Feminino, Dx com 1a 2m de LLA pré-B com 85% de blastos que coexpressam CD79a, CD22, CD19, CD34, cIgM, nTdT e NG2 e não expressam CD10 e MPO citoplasmático. Cariótipo mostrava t(10;11) e FISH rearranjo do MLL em 186/200 interfases. Cerca de 3 meses após o início do tratamento, apresentou 0,09% de blastos B com perfil do diagnóstico e 43% de blastos mielóides: CD13, CD33, MPO, CD117, CD34, HLA-DR, CD45, CD38, CD64 parcial e CD36 parcial e coexpressão de CD19 sem outros marcadores B (CD10/CD79a/CD22). Manteve DRM positiva por 6 meses (0,9%-11% blastos) e, então, recaiu com 84% de blastos em MO e 95% em LCR mantendo o mesmo fenótipo mielóide, NG2+, sem evidências de células B anômalas. **Conclusão e discussão:** Embora fenômeno raro, a troca de linhagem pode acontecer durante o tratamento de LA, especialmente em casos com rearranjos na banda 11q23/gene MLL. A expressão do antígeno NG2 se associa a rearranjos do MLL em cerca de 70% dos casos, sendo marcador de desejado nos painéis diagnósticos. Além disso, a pesquisa de fenótipos mistos, com tubos de triagem, especialmente nas recaídas, fornece importantes informações para o tratamento individualizado.

394. DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA NA ERA DA MEDICINA DE PRECISÃO: DETECÇÃO DE DRM EM LLA-B APÓS TERAPIA ANTI-CD19 COM BLINATUMOMAB

Millan NM^a, Rocha V^b, Gomes AA^b, Seber A^c, Ginani VC^c, Gouveia RV^c, Rodrigues CA^b, Sandes AF^a, Goncalves MV^a

^a Setor de Citometria de Fluxo, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A detecção de doença residual mínima (DRM) em leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) é dos mais importantes marcadores de resposta ao tratamento. A pesquisa de DRM por citometria de fluxo (CMF) é um método sensível e amplamente utilizado, e a identificação das células B, maduras ou imaturas, anômalas ou normais, é baseada na detecção do antígeno CD19. O uso de terapias que utilizam CD19 como alvo em LLA-B, como o blinatumomab, tem aumentado. Este é um anticorpo quimérico biespecífico que se liga aos antígenos CD3 e CD19 e direciona as células T efetoras do paciente a destruir células-alvo de linhagem B. Nesse caso, a expressão de CD19 nas células neoplásicas residuais pode ser alterada e, portanto, novas estratégias de análise e marcação com anticorpos monoclonais devem ser desenvolvidas para uma correta avaliação de DRM. **Objetivos:** Desenvolver uma estratégia para a detecção de DRM em pacientes de LLA-B tratados com blinatumomab e descrever a característica imunofenotípica dos blastos após a terapia. **Material e métodos:** Foram avaliadas 55 amostras de medula óssea de seis pacientes com LLA-B (cinco masculinos, mediana de 14 anos, remissão de 1-20 meses, 2-27 amostras/paciente). Inicialmente, foi realizado painel tradicional de DRM com os seguintes AcMo combinados em oito cores: CD19, CD10, CD20, CD34, CD38, CD45, CD58, CD81, CD44 e CD66c, com aquisição de 5×10^5 a 10^6 eventos no citômetro FACSCanto-II. Para detectar possíveis células B CD19-, um tubo com marcadores B adicionais foi formulado: nTdT, cCD79a, CD34, CD10, CD19, CD38, CD22 e CD45. Para avaliar se a supressão de CD19 era clone-específica, foram testados sete diferentes AcMo anti-CD19, com clones (HIB19, SJ25C1, J3-119 e HD37), fluorocromos (FITC, PE, PerCP, PE-Cy7 e APC-H7) e fabricantes distintos (BD, Dako e Coulter). **Resultados:** Quatro pacientes apresentaram DRM positiva na primeira avaliação pós-blinatumomab, com ausência de expressão de CD19 em três casos e expressão parcial em um caso. Nenhum dos diferentes clones anti-CD19 foi capaz de detectar o antígeno CD19 em células patológicas residuais. No entanto, as células B normais pós-tratamento apresentaram expressão usual de CD19, e não foi observada perda de CD3 entre os linfócitos T. Com a abordagem tradicional, apenas três amostras de um único paciente mostraram DRM+. A nova estratégia, utilizando a combinação de cCD79a, CD22 e nTdT para identificação de células B, foi capaz de detectar DRM em 18 amostras de quatro pacientes (0,2%-44% de blastos): 15 amostras eram CD19- e três amostras apresentavam expressão parcial de CD19 (+ em cerca 15% dos blastos). Pequenas quantidades de células B precursoras normais CD19- foram identificadas na maioria dos casos pós-tratamento. Dos quatro pacientes com DRM+, dois mantiveram ausência de expressão de CD19 durante o seguimento, um deles 18 meses após uso da medicação. Um dos pacientes, inicialmente CD19-, apresentou reaparecimento de CD19 em 25% das células neoplásicas em recaída 3 meses após a medicação. Outro paciente apresentou recaída com ausência de CD19 nas células leucêmicas. **Conclusão:** A estratégia desenvolvida auxiliou na detecção da população de blastos CD19- na pesquisa de DRM de pacientes com LLA-B tratados com blinatumomab, podendo ser aplicada para outras terapias anti-CD19, como CAR T-cells. Em muitos casos, essa perda de CD19 não parece ser apenas uma obstrução competitiva com o anticorpo teste, mas uma perda real desse marcador nas células-alvo ou seleção clonal.

395. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA COM TRANSLOCAÇÃO DO BCR-ABL EM PACIENTE COM DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA GRAVE: DESAFIOS DO MANEJO CLÍNICO

Filho LJSM, Bucci KB, Rogério DB, Vieira GA, Siqueira LG, Matos AV, Stanzione RL, Roha JD, Hamerschlag N

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) caracteriza-se pelo acúmulo de células imaturas da linhagem linfóide, na medula óssea, sangue

periférico e órgãos linfóides, sendo seu pico de incidência por volta dos 5 anos de idade. O prognóstico da LLA é determinado pela idade, pelo imunofenótipo (LLA pró-B, B comum, pré-B, B madura ou de linhagem T) e pelas alterações citogenéticas. A t(9;22) ocorre em cerca de 25% dos casos de LLA do adulto, sendo a alteração citogenética mais comum da LLA nessa faixa etária. A idade mediana no diagnóstico da LLA Ph1 de novo é de 45 anos. A presença da t(9;22)(q34;q11.2), envolvendo os genes BCR e ABL, predomina em adultos e está associada a uma sobrevida livre de doença de apenas 10%-20% a despeito de tratamentos quimioterápicos muito intensos. **Relato de caso:** Paciente, 54 anos, apresentando dispnéia súbita e hipoxemia, com leucocitose importante (125 mil) e exames radiológicos mostrando hipertensão pulmonar grave com ectasia de vasos pulmonares. Imunofenotipagem evidenciando tratar-se de leucemia linfoblástica aguda B. FISH mostrando translocação do BCR-ABL. Devido ao comprometimento pulmonar por doença de base, optamos por iniciar tratamento com imatinibe + Protocolo HyperCVAD, com resposta hematológica, citogenética e molecular completa em 4 meses. **Discussão:** As dificuldades em um paciente com doença pulmonar obstrutiva grave envolvem um difícil manejo em situações que podem ser fatais no contexto clínico, como infecções pulmonares (pneumonias comunitárias, aspergilose e outras infecções fúngicas) e GVHD pulmonar em um pulmão já comprometido.

396. TERAPIA DE RESGATE COM BLINATUMOMAB EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B RECAÍDA PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO: RELATO DE DOIS CASOS

Bucci KB, Mantovani LF, Chapchap EC, Rogério DB, Filho LJSM, Vieira GA, Rocha JD, Matos AV, Siqueira LG, Hamerschlag N

Centro de Hematologia e Oncologia Dayan-Daycoval, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda B (LLA-B) em adultos é baseado em poliquimioterapia inspirada em protocolos pediátricos e transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (alo-TCTH) nos casos de maior risco com taxas de cura aproximadas de 50 a 60%. Nos últimos anos, terapias-alvo vêm sendo desenvolvidas, como anticorpos biespecíficos CD19-CD3 (Blinatumomab), inotuzumab ozogamicina (anti-CD22) e células T com receptor antigênico quimérico/modificado contra CD19. Embora restrita, a literatura atual tem mostrado resultados promissores com uso do blinatumomab no resgate de pacientes com LLA-B recidivada dentro ou fora do contexto do alo-TCTH. No Brasil, essa experiência é ainda mais restrita, motivando o relato de dois casos vigentes do nosso serviço. **Material e métodos:** Realizada revisão detalhada do prontuário médico de dois pacientes adultos com LLA-B recaída pós alo-TCTH tratados com blinatumomab no Hospital Israelita Albert Einstein. Foi obtido termo de consentimento informado de ambos os pacientes. **Objetivo:** Descrever as características clínicas, tolerância e eficácia de dois casos de LLA-B recaídas pós alo-TCTH resgatados com Blinatumomab. **Resultados:** Caso 1: Paciente masculino, 24 anos, diagnóstico de LLA-pré-B t(14;19)(q32;q13.1) de alto risco com falha indutória (GBTLI 2009), realizou alo-TCTH não aparentado mieloablativo em março de 2016. Apresentou 1 ano depois recidiva em medula óssea e com massa esfenoidal comprimindo trigêmeo (LCR negativo). Não respondeu à quimioterapia de resgate com Mitoxantrone e Ara-C, sendo resgatado com protocolo contendo Peg-Asparaginase e Bortezomib, atingindo DRM 0,5%. Nesse momento, deu continuidade com um ciclo de Blinatumomab e radioterapia 16Gy na massa esfenoidal, apresentando boa resposta, atingindo DRM 0,02% após o ciclo 1, além de redução expressiva da massa esfenoidal. Apresentou neurotoxicidade grau 2, caracterizada por tremores, confusão mental intermitente e cefaleia no C1D11. Atualmente, encontra-se pós 2º ciclo de Blinatumomab com programação de repetir estudo de medula e um segundo alo-TCTH. Caso 2: Paciente feminina, 43 anos, diagnóstico LLA-B comum der(11) t(1,11)(q12,q25) de alto risco com infiltração SNC, refratária a corticoide e com DRM positiva pós-indução, realizou alo-TCTH haploidêntico (filha) condicionamento intensidade reduzida em março de 2016. Após 15 meses do alo-TCTH, apresentou recaída imunofenotípica com DRM 0,75%. Foi submetida a tratamento de resgate com Blinatumomab com boa resposta, atingindo DRM 0,01% após ciclo 1 e não apresentou toxicidade relacionada ao tratamento. Atualmente, segue em programação com novo ciclo de Blinatumomab e segundo Alo-TCTH. **Conclusão:** Em curto prazo, observamos boa resposta e boa tolerância do uso de Blinatumomab no resgate de pacientes com LLA-B recaída pós alo-TCTH com baixa carga tumoral. Ambos os casos apresentaram redução na DRM e não evoluíram com sinais de GVHD.

397. ANÁLISE DO CONHECIMENTO DE ESTUDANTES DE MEDICINA A RESPEITO DOS SINAIS DE ALERTA DAS LEUCEMIAS

Gomes VMS^a, Souza CS^b, Cagliari CS^c, Costa GHR^d, Ferreira SSS^e, Ribeiro JMS^f, Otc KM^g, Souza FO^h, Paiva PFⁱ, Neto JDSⁱ

^a Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^d Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP), Recife, PE, Brasil

^e Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy (UNIGRANRIO), Duque de Caxias, RJ, Brasil

^f Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil

^g Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

^h Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil

ⁱ Hospital de Messejana, Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: A leucemia, neoplasia maligna derivada das células hematopoiéticas, inicia na medula óssea e, posteriormente, invade a corrente sanguínea, difundindo livremente pelo organismo. O Brasil registrou (2015) 6.837 mortes por leucemia, e o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou para 2016 5.540 casos novos em homens e 4.530 em mulheres, correspondendo a 5,63 casos novos/100 mil homens e 4,38/100 mil mulheres. Devido à importância dessa patologia, este trabalho objetiva compreender o nível de conhecimento de estudantes de medicina a respeito dos sinais de alerta das leucemias. **Métodos:** Estudo realizado com base nos dados obtidos de questionário eletrônico anônimo, respondido entre os meses de julho e agosto de 2017, em que foram analisados os conhecimentos dos estudantes de medicina de instituições públicas e privadas de diversos estados brasileiros a respeito dos sinais de alerta de leucemia. **Resultados:** Foram entrevistados estudantes de todas as regiões do país, do 1º ao 9º período, sendo mais de 50% provenientes dos estados de Alagoas e Pernambuco. Cerca de 61,1% eram da rede privada de ensino e 38,9%, da rede pública. Mais de 50% declararam saber distinguir os principais sinais de leucemia, sendo os mais reconhecidos a fraqueza (88,9%), anemia (86,1%), perda de peso (77,8%) e infecções recorrentes (72,2%). Outros sinais reconhecidos foram sangramentos excessivos, febre, dor óssea, hepatoesplenomegalia e sudorese noturna, por sua vez. Mais de 75% (n28) informaram não ter colocado em prática, ainda, conhecimentos prévios adquiridos sobre o assunto. Cerca de 47% dos estudantes acertaram conduta de uma paciente com neutropenia febril que deu entrada na emergência apresentando, ainda, blastos no sangue periférico. Apenas 11,1% dos estudantes incluíram o cariótipo como um dos métodos diagnósticos das leucemias, sendo que mais da metade deles – 61,1% – indicou a manifestação clínica, biópsia de medula óssea, mielograma e imunofenotipagem como os meios de diagnóstico da patologia. **Discussão:** A maioria dos participantes soube identificar os principais sinais e sintomas de leucemia, além de demonstrar conhecimento em questões emergenciais e na conduta diagnóstica. Não houve diferença significativa das respostas dos oriundos da rede pública e da rede privada, demonstrando que a temática tem sido transmitida de maneira equivalente. Houve maior porcentagem de acerto em estudantes de períodos mais avançados. **Conclusão:** A difusão dos sinais de alerta entre profissionais e acadêmicos contribui para o diagnóstico e tratamento precoce, aumentando a sobrevida e as chances de cura do paciente.

398. HALOFUGINONE EFFECTIVELY INDUCES APOPTOSIS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELL LINES

Cândido LA, Weinhusen I, Almeida LY, Thomé C, Martins DAP, Silva C, Moreno D, Bonaldo C, Rego EM

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

Aims: Currently, the standard therapy for acute myeloid leukemia (AML) patients, regardless of their molecular aberration, is anthracyclines and cytarabine, which results in a heterogeneous response exemplified by a worse prognosis for patients harboring a TP53 mutation. Thus, new AML treatments are required to improve the patient's prognosis. Recently, a new compound, halofuginone (HF), with antifibrotic, anti-inflammatory and proapoptotic effects was described as a potential anticancerogenic drug. In solid tumors, HF was shown to trigger the caspase-dependent apoptotic pathway. Furthermore, our group demonstrated that HF has antiproliferative and antiangiogenic effects in APL cell lines. Here, we

investigate the effect and function of HF in AML cell lines. **Methods:** The AML cell lines (Kasumi-1, U937, OCI-AML3 and THP-1) were treated with HF in ascending concentrations (50-1,000 nM) for 24 hours, and apoptosis (annexin-V/PI; caspase 3/PARP1 cleavage) and cell cycle (flow cytometry) were evaluated. The expression of apoptosis-related genes (BIRC5, BCL2, BAX and TNFR) and proteins was assessed by qPCR and Western blot, respectively. The presence of phosphorylated proteins was determined by the Proteome Profiler™ Array – Human Phospho-Kinase Array. For all experiments, an HF dose of 125 nM at 3, 6, 12 and 24 hours was used. For *in vivo* overall survival (OS) analysis, NSG mice (n = 16) were transplanted with either Kasumi-1 or THP-1 cells via mouse tail vein injection, treated intraperitoneally with HF 150 mg/kg/day for 14 days and further followed. The results were analyzed by Student's t test or Mann-Whitney test. The Kaplan-Meier method was used for OS analysis, and a log-rank test was used to compare the curves. **Results:** HF reduced the cell viability in a dose-dependent manner in all cell lines. Using a nonlinear regression analysis, the IC50 for cytotoxicity in Kasumi-1, U937, OCI-AML3, and THP-1 was 125, 155, 282 and 323 nM, respectively. Based on these results, we decided to study the effects of HF in Kasumi-1 (HF sensitive cell line - TP53 p. R248Q) and THP-1 (HF resistant cell line - TP53 p. R174fs) using a dose of 125 nM. HF significantly reduced the S-phase cells for Kasumi-1 after 24 hours (p = 0.004) and concomitantly increased cleaved caspases 3, 9 and PARP in a time-dependent manner. Yet, the gene expression analysis of apoptosis-related genes revealed only an elevated expression of the BIRC5 gene in Kasumi-1 cells after 24 hours. A decrease (0.5-fold) in phosphorylation in both cell lines was identified for the proteins PLCγ1 Y783, PYK2 Y402, eNOS S1177 and STAT3 Y705, suggesting that these proteins are primary targets of HF. In addition, when treated with HF we observed a decrease of STAT3 S727 and STAT5a/b Y694/Y699 levels for Kasumi and TP53 S392/S46/S15 for THP-1. NSG mice transplanted with Kasumi-1 cells and treated with HF exhibited significantly longer OS (mean value: 142 days, 95% CI: 118-165 days) compared to vehicle-treated controls (96 days 95% CI: 89-102 days; p = 0.007). **Conclusion:** Our results demonstrated that HF exerts antileukemia activity and identified PLCγ1 and STAT 3/5 as targets of HF, corroborating the initiation of apoptosis by HF. We also demonstrated that NSG mice treated with HF presented longer OS, which provides new insights for the development of alternative/complementary therapeutic strategies for AML patients presenting a mutation in TP53.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

399. EVOLUÇÃO E SOBREVIDA DOS PACIENTES ADULTOS COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA NO PERÍODO DE 2005 A 2015-HEMOPE.

Frazão LRSB^a, Silva ECB^a, Martins AB^a, Moraes LX^a, Guimarães TMR^{a,b}

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

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

Introdução: As síndromes mielodisplásicas (SMD) constituem um grupo de doenças de ordem clonal hematopoética caracterizadas por pancitopenia em sangue periférico e medula óssea normocelular ou hiperclular, com alterações displásicas de tamanho, forma e organização, podendo acumular células imaturas denominados blastos leucêmicos. Além disso, apresenta displasia em uma ou mais linhas celulares mieloides, hematopoese ineficaz e aumento do risco de desenvolvimento de leucemia mieloide aguda (LMA). A estimativa de sobrevida dos pacientes e de casos que apresentam evolução leucêmica requer investigação na população brasileira, pois os dados são escassos. **Objetivo:** Caracterizar e estimar a sobrevida e evolução leucêmica de pacientes adultos com SMD, acompanhados no hospital do HEMOPE, no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2015. **Material e métodos:** Estudo de coorte retrospectiva. A coleta de dados foi realizada no período de junho a julho de 2016. A população do estudo foi constituída por 209 prontuários, sendo excluídos aqueles que apresentaram ausência de informações sobre a evolução dos pacientes. O estudo atingiu uma amostra de 78 (37%). Para o cálculo de sobrevida, foi empregado o método de Kaplan-Meier, considerando o marco inicial a data do diagnóstico e o

final, o último evento: óbito, evolução leucêmica ou abandono, num período de 11 anos. O estudo foi aprovado pelo CEP-HEMOPE, parecer nº 04/2016. **Resultados:** Verificamos faixas etárias predominantes de maiores de 70 anos (36%) e de 50-60 anos (33%), com leve predominância do sexo feminino (51%), solteiros (46%), cor de pele parda (56%), tinham 1-4 anos de estudos (41%) e analfabetos (15%). A renda familiar mensal de menos de dois salários mínimos (74%), e as principais ocupações eram: agricultor (31%), aposentado (23%) e doméstica (15%). As principais manifestações clínicas no diagnóstico foram: astenia (59%), perda de peso (43%) e palidez (41%). No hemograma no diagnóstico, 64% apresentaram pancitopenia; a anemia foi a principal alteração laboratorial (95%), seguida de leucopenia (61%) e plaquetopenia (< 50 mil, 38%). Com relação ao tratamento, 38% fizeram uso do azacitidina, 41% de eritropoetina e 90% eram dependentes de transfusão sanguínea. Constatamos evolução leucêmica de 23% e evolução para óbito em 36% dos casos. A partir do diagnóstico, a probabilidade acumulada de sobrevida era, em 12 meses, de 74%, caindo, em 48 meses, para 64%. **Conclusão:** Concluímos que os pacientes da pesquisa são na maioria idosos, com leve predomínio do sexo feminino, de baixa escolaridade, com profissões que lidam diretamente com substâncias mielotóxicas, com sobrevida baixa e índices de evolução leucêmica compatíveis com estudos de outros países. Estudos de sobrevida e evolução das SMD para leucemias, com amostras de bases populacionais e hospitalares, são recentes e realizados geralmente em países europeus ou norte-americanos. A falta de informações adequadas nos prontuários para realização de inquéritos investigativos, bem como sistemas de informação inadequados nos setores de hematologia, constituem as limitações deste estudo. É necessária a realização de mais estudos, com populações maiores, de caráter multicêntrico, de forma a estimar a sobrevida e os casos evolutivos por regiões e apontar áreas prioritárias para intervenções.

400. ANEMIA APLÁSTICA NA GRAVIDEZ: RELATO DE CASO

Junior VRS^{a,b,c}, Gomes MCMF^{b,c}, Azevedo JCAKE^{b,c}, Malta YS^{b,c}, Souza BA^{b,c}, Costa MFH^{b,c}, Correia MCB^{b,c}

^a University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

^b Liga Acadêmica de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A anemia aplástica é uma condição que se caracteriza pela associação de pancitopenia a uma medula óssea hipocelular, que, por sua vez, se apresenta histologicamente com uma substituição dos elementos medulares por tecido adiposo. Embora a associação com a gravidez seja rara, essa condição está relacionada a alta morbimortalidade materna e fetal. **Objetivo:** Relatar o caso e as orientações hematológicas para o parto de uma gestante com diagnóstico prévio de anemia aplástica. **Metodologia:** Foi realizado o acesso ao prontuário da paciente, após a sua autorização, com consequente coleta de dados clínicos e laboratoriais. **Apresentação do caso:** Paciente de 40 anos, agricultora. Foi diagnosticada após sua terceira gestação com anemia aplástica, cuja etiologia foi atribuída ao histórico de exposição frequente a agrotóxicos. Mesmo fazendo uso de anticoncepcionais, engravidou pela quarta vez e passou a ser acompanhada em pré-natal de alto risco e pela equipe de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFPE, onde recebeu a orientação de procurar a emergência em caso de trabalho de parto ou amniorrexe – sendo esta última o motivo da internação no Centro Obstétrico do serviço, às 37 semanas de idade gestacional pela USG de 1º trimestre. No momento da internação, fazia uso de prednisona e trazia hemograma recente que indicava contagem de 21.000 plaquetas/mm³. Foi dada a orientação hematológica de ser feito 6U de concentrado de plaquetas com filtro EV antes do parto, caso as plaquetas estivessem abaixo de 50.000; e, no puerpério imediato, se ainda abaixo de 50.000, deveria ser feito ácido tranexâmico 250 mg – dois comprimidos VO 12/12h por 2 dias. Dadas as condições materno-fetais e gestação a termo, optou-se por indução do parto – de forma que o parto normal ocorreu, sem intercorrências maternas ou fetais, porém sendo necessária a administração das plaquetas e do ácido tranexâmico. **Discussão:** A etiologia da anemia aplástica envolve, entre outros fatores, a exposição a agentes citotóxicos (como pesticidas/agrotóxicos, alguns fármacos e radiação). No caso relatado, a exposição laboral a agrotóxicos foi apontada como a provável etiologia da doença. Independentemente da etiologia, os principais riscos para a gestante com anemia aplástica são os quadros he-

morrágicos e infecciosos (pela diminuição de plaquetas e leucócitos, respectivamente), responsáveis por mais de 90% da mortalidade materna. As complicações fetais incluem restrição de crescimento e até morte intrauterina – se anemia materna importante –, bem como corioamnionite e consequente parto prematuro. Terapias de suporte na gravidez podem ser recomendadas, como hemotransfusões para manter a hemoglobina acima de 8 g/dL, objetivando a melhora da oxigenação fetal, e administração de plaquetas se a contagem for menor que 20.000/mm³. É importante ressaltar que, caso as terapias de suporte não garantam o bem-estar materno-fetal, o parto deve ser antecipado. Com relação à via de parto, desde que não haja indicação obstétrica contrária, deve-se dar preferência à via vaginal, uma vez que essa via apresenta menor risco de infecção e de complicações por hemorragia. **Conclusão:** A anemia aplástica é naturalmente uma doença grave e, na gestação, se relaciona a alta morbimortalidade materna e fetal. Dessa forma, o manejo e monitoramento adequados são de importância indiscutível para um desfecho materno-fetal favorável.

401. AVALIAÇÃO DO USO DO APLICATIVO SMD DETECT PARA AUXILIAR NO DIAGNÓSTICO DE SMD EM PACIENTES IDOSOS

Perazzio ADSB^a, Coutinho MP^b, Chauffaille ML^a

^a Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^b Datagenno Interactive Research, Campos dos Goitacazes, RJ, Brasil

Introdução: As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) são um conjunto de doenças hematopoéticas clonais, manifestadas por citopenia e displasia de uma ou mais linhagens mieloides. Acomete, em sua maioria, a população idosa. Porém, muitos pacientes não são diagnosticados precocemente, levando, por vezes, anos para tanto. A população de idosos, considerados indivíduos acima de 60 anos, vem crescendo de forma expressiva no Brasil e no mundo. Estima-se que o número de idosos atingirá cerca de 2 bilhões em 2050. Entretanto, com o avançar da idade surgem algumas doenças que podem confundir o diagnóstico e tratamento. A anemia, por exemplo, tanto pode ser uma doença que acomete a população idosa, afetando a qualidade de vida e função cognitiva, como pode ser um dos sintomas da SMD. O aplicativo denominado SMD detect (Coutinho MP, Datagenno; CAAE: 56754016.3.0000.5244) foi desenvolvido para auxiliar na suspeita do diagnóstico, o que possibilitaria o encaminhamento de pacientes a especialistas, bem como contribuir para um diagnóstico mais precoce. **Objetivo:** Avaliar a reprodutibilidade e confiabilidade do aplicativo SMD detect em suspeitar de pacientes com possível diagnóstico de SMD. **Materiais e métodos:** Foram selecionados 54 pacientes, com > 65 anos, com diagnóstico de SMD confirmado pelos critérios da OMS, 2016, baseados na citomorfologia, imunofenotipagem e cariótipo, denominados positivos e 25 indivíduos, > 65 anos, com ausência de SMD, porém com anemia macrocítica por deficiência de vitamina B12, que foram considerados negativos. Todos os dados dos exames laboratoriais dos pacientes foram incluídos diretamente no aplicativo SMD detect. O aplicativo foi desenvolvido com base em um algoritmo que considera: VCM, hemoglobina (Hb), contagem de plaquetas e de neutrófilos. O critério de seleção para considerar suspeito é VCM < 114 fL, Hb < 11,5 g/dL, plaquetas < 100.000/mm³ e neutrófilos < 1.600/mm³. Casos suspeitos seguem para uma segunda fase, em que se incluem dados de sorologias para hepatites, HIV, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, presença de hepatopatia crônica prévia e quimio ou radioterapia. **Resultados:** Na análise dos pacientes com SMD (n = 54), 51 foram apontados como suspeitos de ter a doença (94,4% = verdadeiro positivo) e apenas três foram descartados (5,5% = falso-negativo). Dos casos que não apresentavam a SMD (n = 25), 17 foram descartados para o diagnóstico de SMD (68% = verdadeiro negativo) e oito foram considerados suspeitos de SMD (32% = falso-positivo). Com relação à sensibilidade do aplicativo, detectou-se um valor de 94,4%, ao passo que a especificidade foi de 68%. O valor preditivo positivo encontrado foi de 86,4% e o valor preditivo negativo foi de 85%. **Conclusão:** Trata-se de uma ferramenta com alta sensibilidade para o diagnóstico de SMD em idosos. Associado a isso, o alto valor preditivo positivo oferece segurança para se suspeitar do diagnóstico mais precocemente, possibilitando encaminhamentos dos pacientes ao especialista. Esse aplicativo nada mais é do que o uso da tecnologia a serviço da saúde e auxiliará sobremaneira médicos geriatras, cardiologistas e endocrinologistas que atendem a população de idosos e que muitas vezes não consideram a SMD um diagnóstico diferencial para a anemia.

402. ESTUDO DO PERFIL PROTEÔMICO DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS DE MEDULA ÓSSEA DE PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA: INVESTIGANDO BIOMARCADORES DE TRANSFORMAÇÃO LEUCÊMICA

Fernandez TS^a, Binato R^a, Lovatel VL^a, Pizzatti L^b, Ferreira GL^a, Bouzas LF^a, Abdelhay E^a

^a Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Laboratório de Biologia Molecular e Proteômica do Sangue (LBOD), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é caracterizada por uma hematopoese ineficiente, presença de displasias na medula óssea, citopenias no sangue periférico e risco aumentado de evolução para leucemia mieloide aguda (LMA). A SMD se origina como um resultado de múltiplas etapas na leucemogênese, implicando alterações genéticas e epigenéticas em uma célula pluripotente hematopoética. Contudo, alterações do estroma da medula óssea podem ter um papel relevante no estabelecimento e evolução da doença. O objetivo principal deste estudo foi avaliar o perfil proteômico de células-tronco mesenquimais (CTMs) da medula óssea de pacientes com SMD primária para contribuir para o conhecimento das características moleculares associadas à patogênese dessa doença, investigando novos biomarcadores de transformação leucêmica.

Materiais e métodos: Foram estudadas CTMs de medula óssea (MO) de dois doadores e de quatro pacientes com SMD [2 com anemia refratária (AR), um com AR com excesso de blastos (AREB) e um com AREB em transformação (AREB-t)]. As CTMs-MO foram cultivadas em DMEN-baixa glicose, suplementado com SFB a 10%, glutamina e antibióticos. Essas células foram coletadas após a 3ª passagem para extração de proteínas. A análise proteômica foi realizada por cromatografia multidimensional (MudPIT) no sistema de espectrometria de massas 2D-NanoESI-MS²(MudPIT) utilizando o espectrômetro de massas Snapti HDMS (Waters). A análise *in silico* foi realizada na base de dados MetaCore.

Resultados: Foram observadas 46 proteínas diferencialmente expressas com relação aos doadores de MO, caracterizando uma assinatura proteômica para doença. Identificamos proteínas e processos alterados como: modelagem do citoesqueleto, ciclo celular, apoptose, metabolismo. Nossos resultados sugerem que as alterações do citoesqueleto nas CTMs-MO podem constituir um mecanismo importante relacionado às displasias observadas em SMD. A proteína c-MYC parece ter um papel importante no desenvolvimento e evolução da doença. **Discussão:** Várias abordagens têm sido utilizadas para caracterizar melhor o papel das CTMs-MO na patogênese da SMD, como métodos citogenéticos clássicos e moleculares, análise funcional da cultura celular e estudos genômicos. No entanto, até o momento, uma revisão da literatura mostra que não existem estudos utilizando a estratégia proteômica. Nossos resultados sugerem que CTMs-MO adquirem mudanças moleculares durante o estágio inicial (AR) e durante a progressão para LMA. Foi observado também que o número de proteínas possivelmente reguladas por c-MYC aumenta durante as múltiplas etapas de evolução da doença para LMA. **Conclusão:** A análise *in silico* mostrou a proteína c-MYC como potencial *up-regulator* das proteínas comuns e exclusivas diferencialmente expressas em comparação com os doadores, sugerindo um papel importante dessa proteína no desenvolvimento da SMD e sua evolução para LMA, sendo um potencial biomarcador de transformação leucêmica. Este foi o primeiro estudo utilizando a análise proteômica *label-free* na caracterização das proteínas, processos biológicos e vias alteradas em CTMs-MO de pacientes com SMD.

403. AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS BIOMARCADORES DE DIAGNÓSTICO E PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA POR ANÁLISE METABOLÔMICA

Favretto F^a, Toledo JS^a, Resende RR^a, Gomes LC^a, Evangelista FCG^a, Carvalho MDG^a, Almeida TD^a, Goulart V^a, Araujo SSS^b, Sabino AP^a

^a Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

As síndromes mielodisplásicas (SMD) representam um grupo heterogêneo de doenças com ampla variação de manifestações clínicas e patoló-

gicas, que têm em comum um defeito clonal nas células progenitoras hematopoéticas (*stem cells*). Estudos metabólicos em pacientes com SMD ainda são relativamente pequenos, o que justificou esta abordagem, visando à busca por potenciais biomarcadores. O objetivo do estudo foi avaliar o perfil metabólico do plasma de pacientes com SMD e correlacionar os metabólitos relevantes nas vias metabólicas, visando a buscar possíveis biomarcadores de diagnóstico e prognóstico. Foram analisadas 11 amostras (plasma em EDTA) de pacientes com SMD atendidos no Serviço de Hematologia/Oncologia do Hospital das Clínicas da UFMG. Comparados a um grupo controle de 19 indivíduos, os metabólitos foram analisados por meio de uma abordagem metabólica *targeted* quantitativa e controlada com base nas instruções do Kit AbsoluteIDQ p180 Kit (Biocrates Life Science AG). Utilizou-se a técnica Cromatografia Líquida de Ultra pressão (UPLC) associada a FIA (flow injection-ESI-MS/MS). O ensaio validado permitiu a identificação abrangente e a quantificação de 186 metabólitos endógenos, incluindo 21 aminoácidos, 15 aminas biogênicas, 40 acilcarnitinas, 87 glicérfosfolípeidos, 14 esfingolípídeos e glicose (soma de hexoses). Os dados foram analisados por métodos estatísticos multivariados [SIMCAP+ (14.0.1, MKS)] e univariados (MATLAB). Utilizou-se o modelo estatístico de PCA, PLSDA e OPLSDA para criar o ranqueamento de metabólitos (significância a partir de um $p < 0,05$). Analisaram-se as rotas metabólicas via HMDB, KEGG e MBROLE 2.0. Os modelos estatísticos de PCA, PLSDA e OPLSDA geraram uma lista de 143 metabólitos. Na análise univariada múltipla ($p \leq 0,05$) foram selecionados 139 metabólitos. A classe que mais teve representatividade foi 56% glicérfosfolípeidos (78); 19% acilcarnitinas (26), 12% aminoácidos (17), 10% esfingolípídeos (14) e 3% de aminas biogênicas (4). Desses metabólitos, 48 tiveram associação nas vias: metabolismo da colina e metabolismo central do carbono no câncer. Os metabólitos que aparecem vinculados à via do metabolismo da colina no câncer relacionam-se com alterações genéticas associadas aos oncogenes: Ras e PI3K. Ao mesmo tempo em que os metabólitos associados à via metabolismo central do carbono no câncer ocasionam alterações genéticas no oncogenes: Ras, PI3K, Akt, C-Myc e nos genes supressores de tumor: SIRT3, SIRT6, p53, corroborando os dados da literatura sobre reguladores-chave do metabolismo do câncer de diferentes maneiras. A análise preliminar do perfil metabólico deste experimento permitiu identificar metabólitos relacionados aos processos do metabolismo do câncer, os quais podem ser considerados possíveis alvos de futuras pesquisas de marcadores de diagnóstico e prognóstico, bem como alvos terapêuticos. **Suporte:** CNPq, FAPEMIG, PRPq-UFMG.

404. CLINICAL AND CYTOGENETIC PATTERN IN PATIENTS WITH MYELOYDYSPLASIC SYNDROME IN CÚCUTA, NORTE DE SANTANDER, COLOMBIA

Casas JCS, Varon CR, Govin AT, Celis G, Maldonado LK

Unidad Hematológica Especializada, Cúcuta, Colombia

Objectives: 1) To describe the demographic, clinical variables, prognostic stratification, therapeutic regimen and mortality in patients with MDS in a specialized hematologic unit (UHE). 2) To characterize integrated cytogenetics analysis in our unit for sample quality, metaphases analyzed at 24 hours, recurrent typical and non-typical anomalies. 3) Comparison with national and international data. **Population and methods:** A cross-sectional descriptive study at UHE Cúcuta, including 81 primary and treatment-related MDS adult patients, with analysis of demographic, clinical and laboratory variables with flow cytometry, cytogenetics and molecular studies. They were stratified according to IPSS-R, documenting mortality by groups. In the cytogenetic analysis, mitotic index, sample quality and metaphases were evaluated at 24 and 72 hours; the proportion of normal karyotypes and those with clonal expression were reported. Frequencies of numerical and structural chromosomal anomalies consistent with MDS, as well as documentation of rare cytogenetic abnormalities with comparison regarding national and international data. **Results:** Average age was 71 years, predominance of female sex. Most frequent subtypes were SMD multilineal dysplasia and SMD unilineal dysplasia; the most prevalent cytopenia was anemia. The majority of cases were classified as low and intermediate risk by IPSS-R. The mean follow-up did not show differences between group ($p = 0.18$). Overall survival at five years was 79%. Progression to acute leukemia was observed in 9.8%. Mortality was higher in the very high-risk category (85%), and in the high-risk category by 50%. In the cytogenetic study, 20 metaphases were obtained in culture at 24 hours

in 72.7% of cases. Karyotype with clonality criteria was observed in 43% (35 cases) with a total of 53 chromosomal alterations among 81 samples processed. Complex karyotype was 8.6%. The most frequent numerical and structural anomalies were: del(5q) and -Y in 6.1%, followed by del(20q), del(11q), del(17p) and +8 in 3.7%; rare cytogenetic abnormalities not typical of MDS were found as: -22, -13 -11, (10q), 14p +, 15q + by 1.2%. **Discussion:** The predominance of female sex is explained by population changes in the state of Norte de Santander since 1960. The average age greater than the diagnosis is associated with the logistics of the Colombian health system, with delay to access specialized medicine. Histological type, IPSS index and mortality correlate adequately. Most commonly used treatment was erythropoietin in half of the cases, with good response to low dose; there is limitation for local use on high dose EPO. Azacitidine was used in 27% cases with a mean of eight cycles, similar to the use in real world. The proportion of a higher mitotic index and the greater uptake of cytogenetic anomalies in our group with respect to the rest of the country can be explained by the immediate processing of samples under a more standardized method. **Conclusions:** With the exception of female predominance, the subtype of MDS, predominant cytopenia, risk distribution, mortality, frequency of clonal cytogenetic, complex karyotype, and structural and numerical anomalies correlate well with published data. The expression of rare cytogenetic abnormalities in our study raises the need for further expansion of the cytogenetic database in the literature. **Keywords:** Myelodysplastic syndrome; Cytogenetics; Colombia.

405. BIOIMPEDÂNCIA ELÉTRICA COMO UM MÉTODO DE AVALIAÇÃO NUTRICIONAL EM PACIENTES COM MIELOFIBROSE PRIMÁRIA: RELATO DE CASO

Novelli IR, Hirose EY, Reis FSD, Silva ACL, Rodrigues ALCC, Severine AN, Pereira TDM, Fatobene G, Rocha VG

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A perda de peso (PP) involuntária progressiva e grave (> 5% em 1 mês) é comum nos pacientes com mielofibrose primária (MFP). Sua etiologia é multifatorial e inclui o aumento de citocinas pró-inflamatórias, volume abdominal, dor, saciedade precoce e menor ingestão oral. Além disso, encontramos dificuldade em obter o peso seco do paciente, muitas vezes mascarado por um quadro de hiper-hidratação, ascite ou edema. Uma avaliação nutricional completa, que inclua o peso real do paciente, se faz necessária para o acompanhamento da progressão da doença e um planejamento correto da intervenção nutricional. Até hoje, não existem relatos do uso de bioimpedância elétrica (BIA) nesses pacientes. **Métodos:** Dados retrospectivos foram coletados do prontuário do paciente. O modelo de BIA usado foi *Body Composition Monitor* (Fresenius Medical Care, Alemanha). O índice de massa corporal (IMC) foi baseado na classificação da OMS (1998) para adultos. **Relato de Caso:** VCM, masculino, 56 anos, com mielofibrose primária diagnosticada em 2013, classificação de baixo risco e ausência de mutação em JAK2, manteve seguimento conservador. Em 2016, relatou sintomas constitucionais de PP, empachamento, aumento do volume abdominal e astenia. Em fevereiro de 2017, apresentou mielograma com 10% de blastos e piora dos sintomas prévios. Foi iniciado ruxolitinibe e suspenso após 4 meses. Em junho de 2017, foi internado na Unidade de Transplante de Medula Óssea com presença de 20,7% de blastos periféricos, sendo submetido a um Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas (TCPH) alogênico não aparentado. Na internação (D - 16), o paciente apresentava astenia, empachamento pós-prandial, esplenomegalia > 10 cm e edema em MMII 3+/4+. No D - 13, foi registrado um peso líquido de 73,5 kg com IMC 19,4 kg/m², que corresponde ao diagnóstico de eutrofia. Para melhor compreensão do peso real do paciente, foi realizado um exame de BIA tetrapolar, que apresentou um peso seco de 66,1 kg (+ 9,2 L de hidratação; ângulo de fase em 50 kHz: 3,15°), alterando o IMC para 18,1 kg/m² – magreza grau I e ajustando sua meta calórica para 1983 kcal/dia e 119 g proteína/dia, sendo 30 kcal/kg/dia e 1,8 g proteína/kg/dia. Foi iniciada uma nutrição enteral de suporte a fim de contemplar essas necessidades. No D + 13, o exame foi refeito, quando se observou um peso seco de 63,9 kg (+ 5,8 L de hidratação; IMC 17,5 kg/m² – magreza grau I; ângulo de fase em 50 kHz: 3,17°) e PP de 2,1 kg (não significativa segundo Blackburn, 1977). **Discussão e conclusão:** Em ambos os momentos, se verificou hiper-hidratação do paciente por meio da BIA, que corrobora a hipótese de que,

em pacientes com MFP, o peso líquido deve ser avaliado com cautela pela equipe. Ao estimar de forma correta o peso, é possível elaborar intervenções, metas calóricas e proteicas fidedignas que evitem superestimar ou subestimar as necessidades nutricionais – ambos prejudiciais ao paciente – além de poder acompanhar a efetividade da intervenção. Como limitação do uso da BIA, podemos destacar a dificuldade financeira em se obter o equipamento e os vieses dos dados de composição corporal (massa magra e massa gorda), influenciados pelo edema e esplenomegalia, que não devem ser considerados. Entretanto, se o aparelho estiver disponível no serviço, ele pode ser considerado para acompanhamento do peso seco e ângulo de fase, ambos preditivos para o desfecho clínico.

406. ESTADO NUTRICIONAL E PREVALÊNCIA DE COMORBIDADES EM PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Aguiar APN^a, Mendonça PS^a, Furtado SPCAR^b, Pinheiro RF^b, Ito MN^b, Magalhães SMM^b

^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: As síndromes mielodisplásicas (SMD) compõem um grupo heterogêneo de doenças onco-hematológicas, caracterizadas por risco de progressão para leucemia mieloide aguda. Poucos estudos avaliaram a relação entre estado nutricional e SMD, não havendo nenhuma publicação sobre composição corporal (percentual de gordura e de massa muscular) nesses indivíduos. No entanto, sabe-se que a obesidade é um fator de risco para a doença e que a presença de comorbidades como o diabetes e as cardiopatias aumentam significativamente a mortalidade entre os doentes. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional e a prevalência de comorbidades em portadores de SMD primária. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal. A amostra foi composta por pacientes diagnosticados com SMD primária acompanhados em um ambulatório de hematologia em Fortaleza, Ceará, Brasil. Os métodos empregados para avaliar o estado nutricional foram o Índice de Massa Corporal (IMC), a Circunferência Abdominal (CA) e a aferição de quatro dobras cutâneas para o cálculo do Percentual de Gordura Corporal (%GC): Prega Cutânea Tricipital (PCT), Prega Cutânea Bicipital (PCB), Prega Cutânea Subescapular (PCSE) e Prega Cutânea Supra-Iliaca (PCSI). A prevalência de comorbidades (hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, diabetes, cardiopatias, hepatopatias e doenças gástricas e pulmonares) foi averiguada segundo levantamento de prontuários. **Resultados:** A amostra foi composta por 24 indivíduos com SMD, sendo 58,3% do sexo feminino, com idade média de 75,9 ± 10,4 anos e IMC médio de 26,7 ± 3,8 kg/m², estando 45,8% com sobrepeso ou com obesidade. Segundo a medida da circunferência abdominal, 79,2% dos indivíduos apresentaram risco de desenvolver doenças cardiovasculares. As mulheres apresentaram %GC médio de 38,9 ± 3,3%, e os homens, 25,9% ± 5,4%, estando 85,7% das mulheres com elevada adiposidade corporal e apenas 20,0% dos homens com o %GC acima da normalidade. Mais da metade dos indivíduos analisados (58,3%) mostrou ter pelo menos uma comorbidade, sendo a hipertensão arterial sistêmica, as cardiopatias e as doenças hepáticas as mais identificadas, com 45,8%, 20,8%, 20,8%, respectivamente. **Discussão:** A população estudada apresentou alta prevalência de inadequação do estado nutricional segundo o IMC, a circunferência abdominal e o %GC, em especial o sexo feminino. Indivíduos com excesso de peso, principalmente com obesidade abdominal, estão mais expostos a fatores de risco cardiovasculares envolvidos e, consequentemente, a maior risco de morbidade e mortalidade. Em estudo de coorte com pacientes com SMD, o qual avaliou a sobrevida destes com relação ao IMC, foi observada alta prevalência de morte entre os pacientes desnutridos, e, nos pacientes com sobrepeso, foi encontrado um aumento da sobrevida, porém não foi avaliada obesidade nesse estudo. É importante destacar que o fato de esse estudo não ter avaliado obesidade, que é uma doença caracterizada por alto potencial pró-inflamatório e fator de risco para o surgimento de SMD, é uma importante limitação. Não foram encontrados artigos que avaliassem o impacto da composição corporal. **Conclusão:** Mais estudos devem ser realizados analisando o impacto do percentual de gordura corporal no prognóstico na SMD. Estratégias alimentares podem auxiliar na prevenção e controle de diversas comorbidades associadas às inadequações do estado nutricional.

407. TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV) EM PACIENTE HIV+ MIMETIZANDO SMD (SÍNDROME MIELODISPLÁSICA) DE ALTO RISCO

Fumagalli N, Costa L, Bueno S, Angelo ES, Stefanello B, Spinelli BFB, Raboni LA, Nabhan SK, Medeiros LA

Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Relato de caso: Paciente fem., 65 anos, pancitopênica, com piora há 9 m. História: soropositiva (HIV) há 17 anos, em uso de TARV (zidovudina, lamivudina e nevirapina) desde 2003, com CV indetectável CD4 780. Ant de adenocarcinoma de cólon à D, Dukes B, com hemicolectomia à D em 2003 e seis ciclos de QT 5FU + LV adjuvante até 07/2004. Comorbidades: ICC, HAS e DM. Setembro de 2016: Hb: 7,6 g/dL, VCM 105 fL, Ret: 27.700, neutrófilos (N): 800, plaquetas (Plq): 46k, vitamina b12 > 2000, bioquímica normal. Demais sorologias negativas. Transfusão de 2 CH 15/15 dias. 1ª Av de MO (setembro de 2016): BX-MO hiperplásica (80%), desmaturação hematopoiética, SMD?. Presença de fibras de reticulina densas e difusamente aumentadas (MF2). Imunofenotipagem: maturação normal neutrofilica, monocítica, mas alterada em série eritroide e megacariocítica. Cariótipo: 25 metáfases, 15: deleção no braço longo do cr 6, material adicional no braço curto do cr 12, diversos cr marcadores. Obs diversas quebras, com grande instabilidade genética – 4148,XX,del(6)(q?)[2],add(12)(p13)[2]+3mar,inc[cp15]/46,XX[10]. Miograma: hemodiluído. Diagnóstico de SMD de alto risco (IPSS-R: 7 pontos). Solicitada liberação de azacitidina/discutida possibilidade de TMO, já que o HIV estava bem controlado e grande risco de progressão p LMA. Seguiu em regime de transfusões, com pouca tolerância à anemia, em virtude da ICC, com > ferritina. Solicitada quelação de ferro. Exames: Fevereiro de 2017 - Solicitado av infectologia – troca da zidovudina (piora da anemia) por tenofovir. Março de 2017 - Hb: 9,9 – VG: 29,3 – Leuc: 2040, N: 796, Plq: 25k (30 dias sem transfundir). Abril de 2017 - Hb 11,6 – Leuc: 2610 - N: 1488 L: 1018, Plq: 49k Junho de 2017 – Hb 14 g/dL, VCM 101 fL, Leuc: 2880, N: 1300, Plq: 96k 2ª Av de MO (junho de 2016): BX-MO AP: Celularidade 70%. Série eritroide com maturação alterada. Maturação diminuída na linhagem mielóide, > de megacariócitos em número e morfologia. Fibras de reticulina aumentadas difusamente, trama fina (MF2) e multireacional. SMD com fibrose estágio 2. Miograma M/E: 0,7/1 = E 40%, ausência de atípicas. Cariótipo: sem metáfases. IMF: sp. Diante da melhora contínua e progressiva – 3ª av. de MO. (julho de 17): AP: linhagem mielóide com déficit de maturação. Megacariócitos com núcleo hipolobulados e tamanho reduzido. Macrófagos com pigmentos acastanhados e refrigentes, alguns com citoplasma amplo e espumoso. Fibras de reticulina densas e difusamente aumentadas, formando tramas com intersecção (MF2). Cariótipo: 46 XX (seis metáfases). IMF: sp Jul/17 - Hb 14,2, VG: 40, leuc: 2390, N: 1214, L: 1028, Plq: 96k. A associação do HIV à SMD é conhecida, tanto pelo efeito do vírus sobre as células-tronco hematopoéticas quanto em estroma de MO. Há casos de LMA secundárias à SMD, em HIV controlados, inclusive com bons resultados no TMO. Também há o potencial citotóxico das drogas TARV, causando citopenias e hipóteses de dano misto (vírus + drogas TARV). Porém, não se encontrou descrição de alterações importantes como o cariótipo complexo, com instabilidade de DNA, reversível com o manejo dessas medicações. A fibrose reativa se mantém, mas com melhora importante e independência transfusional, com evidente melhora da qualidade de vida. **Conclusão:** No contexto do HIV, quando a sobrevida de muitos pacientes se assemelha à população geral, o potencial carcinogênico danoso do vírus e TARV ainda é pouco conhecido, bem como suas características de reversibilidade. Prováveis mecanismos moleculares devem ter papel de gatilho nessas situações.

408. SÍNDROME MIELODISPLÁSICA COM MORFOLOGIA DE CÉLULAS EM ESPELHO DE MÃO

Miura TES, Ferreira TZ, Sandes AF, Gonçalves MV, Perazzio ADSE, Chauffaille ML

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A “hand mirror cell” (HMC) em adultos é uma leucemia rara, na qual os blastos da medula óssea apresentam características morfológicas assemelhando-se a espelho de mão. O blasto da HMC é caracterizado por um citoplasma pseudópode, que se estende a partir do núcleo oval da célula, o que confere a aparência microscópica que lhe sugere o nome. Estudos ultraestruturais demonstraram a presença de numerosos micro-

espinhos (microspikes) e uma concentração aumentada de glicogênio e de mitocôndrias, descrição esta de configuração de movimentação ameaçadora dessas células. A leucemia de células em espelho de mão parece ser uma entidade clínico-patológica distinta. **Materiais e métodos:** Neste estudo, relatamos o caso de uma paciente do sexo feminino, 74 anos, com queixa de fraqueza, exames demonstrando bicitopenia, e com esplenomegalia a esclarecer. Início dos sintomas há 6 meses. **Resultados:** No sangue periférico foram observados Hb: 8,5 g/dL, Plaquetas: 73.000/mm³, leucócitos: 5.460/mm³, neutrófilos: 3.170/mm³, com alguns neutrófilos hipogranulares e 3% de blastos. O mielograma revelou-se hiperplásico, com a presença de 14% de blastos com aparência de espelho de mão. **Discussão e revisão da literatura:** A literatura médica foi revisada a partir de 1974, quando Norberg et al. descreveram as células leucêmicas na forma de espelho de mão. Não há consenso na literatura sobre qual porcentagem dessas células deve estar presente na medula óssea para sua classificação (sugere-se entre 10 e 40%), bem como não há consenso na distinção entre as leucemias linfóides e mielóides com HMC ou mesmo no agrupamento de pacientes adultos e pediátricos nos estudos. Mas algumas informações importantes foram revistas. A prevalência de pacientes com HMC é de mulheres. Os achados mais comuns reportados eram fraqueza, fadiga e mal-estar, seguidos de dores musculares e ósseas, além do aumento de fígado e baço em mais de 2/3 dos pacientes, o que corrobora o caso apresentado, bem como a anemia apresentada no diagnóstico. Conflitos maiores aparecem quando se analisa se os pacientes com HMC têm alguma vantagem de sobrevivência quando comparados com pacientes com LLA. Sjogren e Garwicz (1980) e Stass et al. (1978), observaram que pacientes com HMC tinham prognóstico mais favorável que aqueles que não apresentavam essa variante morfológica. Por outro lado, Schumacher e associados (1979) não encontraram diferença na mediana de sobrevida quando da presença na medula óssea desse tipo celular. Outro dado relevante foi a estabilidade hematológica exibida por um ano ou mais desses pacientes. **Conclusão:** Este caso ilustra o aspecto relevante de um consenso diagnóstico. Concluímos, com os dados disponíveis morfológicos e os de literatura, como uma SMD com excesso de blastos tipo II, de acordo com os critérios estabelecidos pela OMS. (Swerdlow et al.; 2008) e sugerimos, a critério médico, os estudos imunofenotípico e citogenético de medula óssea para complementação diagnóstica e prognóstica.

409. EXPRESSÃO GÊNICA DE MEMBROS DA FAMÍLIA RHO GTPASE EM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS E EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Paiva LB^a, Pericole FV^a, Saad STO^a, Lazarini M^{a,b}

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A família de proteínas Rho GTPases pertence à superfamília Ras e é composta por vinte membros, dos quais RhoA, Cdc42 e Rac1 são os mais estudados. Rho GTPases atuam como moléculas sinalizadoras conhecidas por seu papel na proliferação, sobrevivência e migração celular por meio da regulação do citoesqueleto. Nos últimos anos, a desregulação da expressão gênica de Rho GTPases foi encontrada em muitos tipos de câncer. No entanto, a maioria das Rho GTPases é pouco estudada em neoplasias mielóides. **Objetivos:** Caracterizar a expressão de Rho GTPases em síndromes mielodisplásicas (SMD) e em leucemia mielóide aguda (LMA). **Materiais e métodos:** A expressão gênica de dez Rho GTPases (RhoA, Cdc42, Rac1, RhoB, RhoC, Rac2, Rac3, RhoG, RhoQ e RhoH) foi avaliada em amostras de medula óssea por PCR quantitativo utilizando o sistema TaqMan. Amostras de medula óssea foram coletadas de pacientes com SMD (n = 35), LMA com alterações relacionadas à SMD (n = 9), LMA de novo (n = 30) e de doadores saudáveis (n = 13). Os pacientes com SMD foram agrupados em: AR / ARSA / del (5q) / CRDM (n = 22) e AREB-1 / AREB-2 (n = 13) de acordo com a classificação da OMS 2008. As comparações foram realizadas com o teste U de Mann-Whitney e os dados são mostrados como mediana [máx-mín]. **Resultados:** Observamos uma redução da expressão de Cdc42 em pacientes com SMD (0,48 [2,47-0,08]) em comparação com doadores saudáveis (0,97 [7,08-0,17], p = 0,02). Além disso, Cdc42 apresentou tendência a diminuir no subgrupo AR / ARSA / del (5q) / CRDM (0,53 [1,19-0,08], p = 0,058) e uma redução significativa no subgrupo AREB-1 / AREB-2 (0,45 [2,47-0,08], p = 0,045). A expressão de RhoB foi aumentada em LMA com alterações relacionadas à SMD (7,78 [23,00-1,07]) em comparação com doadores saudáveis (2,25 [15,25-0,94], p = 0,03), mas não foi alterada em SMD ou LMA de novo. RhoC foi mais ex-

pressa em LMA com alterações relacionadas à SMD (23,45 [84,87-1,41]) e em LMA *de novo* (12,28 [99,22-0,80]) em comparação com doadores saudáveis (1,53 [34,66-0,59]), $p = 0,008$, $p = 0,002$, respectivamente. As outras Rho GTPases avaliadas não foram alteradas em SMD ou em LMA. **Conclusões:** As Rho GTPases parecem ter um duplo papel em neoplasias e podem atuar como oncogenes ou supressores tumorais. Assim, sua expressão varia de acordo com cada tipo de câncer. Neste trabalho, apresentamos pela primeira vez evidências de redução da expressão de Cdc42 em SMD e de superexpressão de RhoB e de RhoC em LMA. Estudos adicionais serão importantes para elucidar a relação da desregulação dessas proteínas com a fisiopatologia das neoplasias mieloides. Financiados por FAPESP, CNPq e CAPES.

410. DECITABINA NO TRATAMENTO DA SMD E LMA NO SUS: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU – UNESP

Lustri TS^a, Cantadori LO^a, Soares AV^a, Silva FR^b, Almeida LL^a, Sabaini CS^{a,b}, Resende LSR^a, Niéro-Melo L^a, Gaiolla RD^a

^a Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^b Hospital Amaral Carvalho, Jauá, SP, Brasil

Objetivo: Relatar a experiência de um hospital público de ensino com uso de decitabina em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) e síndromes mielodisplásicas (SMD). **Material e métodos:** Análise retrospectiva de pacientes adultos com LMA e SMD (incluindo leucemia mielomonocítica crônica – LMMC) tratados com decitabina no Serviço de Hematologia do HC da Faculdade de Medicina de Botucatu entre 2014 e 2017. O hipometilante foi utilizado em esquema ambulatorial, dose de 20 mg/m²/dia em infusão de uma hora por 5 dias, ciclos a cada 4 semanas. O tratamento foi mantido até progressão ou toxicidade limitante. Dados clínicos e de tratamento foram obtidos dos prontuários. **Resultados:** Quatorze pacientes foram tratados no período, dos quais dez (71%) eram homens. A mediana de idade foi de 65 anos (39-77). Quatro pacientes apresentaram LMA evolutiva de SMD (LMA/SMD), dois pacientes LMA *de novo*, seis pacientes SMD (um AR, dois CRDM, três RAEB 1) e dois pacientes LMMC. Entre as SMD, o IPSS foi de alto risco em três pacientes, risco intermediário em um paciente e baixo risco em dois pacientes, tratados com decitabina após falha do tratamento com eritropoietina. O número mediano de ciclos por paciente foi seis (1-15). Dos seis pacientes com LMA, quatro receberam tratamento de indução clássico seguido ou não de consolidação antes do uso da decitabina. Apenas dois pacientes encontram-se em tratamento atualmente com (mediana de uso de 2 meses). Os motivos da interrupção do tratamento foram toxicidade em três pacientes, progressão em cinco pacientes, óbito durante o tratamento em dois pacientes e TMO em um paciente. Dez pacientes (71%) apresentaram como melhor resposta a melhora hematológica, dois pacientes (14%) resposta completa e, em dois pacientes (14%), a doença progrediu antes de qualquer sinal de resposta. A principal complicação observada durante o tratamento com decitabina foi infecção (36% dos pacientes). Dois pacientes faleceram durante o tratamento (progressão de doença e sepse grave). No momento da análise, 4/14 pacientes (28,5%) estão vivos, sendo dois em tratamento com decitabina (LMA *de novo* e LMMC), um em observação clínica (SMD) e um em remissão completa pós-TMO alógeno (LMMC). A sobrevida global mediana da população estudada foi de 20,4 meses. **Discussão e conclusão:** Os agentes hipometilantes são indicados para o tratamento da SMD de riscos intermediário e alto em primeira linha e constituem uma opção razoável para pacientes idosos com LMA *de novo* ou evolutiva de SMD. Entretanto, dados a respeito do uso em pacientes atendidos no sistema público são escassos, à medida que, no Brasil, não existe ressarcimento financeiro para uso de hipometilantes no SUS. Nesse contexto, as opções terapêuticas são extremamente limitadas e, quando disponíveis, os hipometilantes nem sempre constituem a primeira linha de tratamento. Este estudo avaliou uma população heterogênea de pacientes tratados com decitabina, em primeira ou segunda linha, e traz informações importantes acerca do uso dessa droga em uma população específica de pacientes do SUS. O perfil de resposta mostrou-se semelhante àquele descrito na literatura, sendo a maioria melhora hematológica. A toxicidade foi o principal motivo da suspensão da decitabina. A sobrevida global limitada demonstra a necessidade de desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e individualizados para doenças geneticamente complexas e heterogêneas.

411. ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS DE PACIENTES COM SÍNDROMES MEIOPROLIFERATIVAS AGUDAS ATENDIDOS NO HOSPITAL OPHIR LOYOLA, BELÉM, PARÁ

Vieira PCM^a, Macambira LHR^a, Seabra AD^b, Anna CCS^a, Reis MLP^b, Carneiro TX^b, Burbano RR^b

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Estratificar, de acordo com o prognóstico, as diferentes alterações citogenéticas observadas nos cariótipos de pacientes diagnosticados com leucemia mieloide aguda (LMA) e síndrome mielodisplásica (SMD) atendidos no Hospital Ophir Loyola (HOL). **Material e métodos:** Em 2017, foram avaliados os resultados dos cariótipos de nove pacientes diagnosticados com LMA e oito pacientes com SMD e, em seguida, foram estratificados segundo a classificação South West Oncology Group (SWOG) e System Score International Prognostic Score System (IPSS), respectivamente. **Resultados:** Dos 17 pacientes estudados, 53% apresentaram alterações no cariótipo e 47% apresentaram cariótipo normal. Entre os pacientes com SMD, 87,5% foram classificados no grupo de risco citogenético favorável (cariótipo normal e perda do braço longo do cromossomo 20) e 12,5%, no grupo de risco intermediário (trisomia do cromossomo 11). Entre os pacientes com LMA, 40% dos pacientes foram classificados no grupo de risco desfavorável, visto que apresentavam nas suas metáfases as monossomias dos cromossomos X, Y, 5, 7, 9, 10 e 21, a trissomia do cromossomo 8 e a translocação t(9;22). No grupo de risco intermediário, foram classificados 40% dos pacientes (30% com cariótipo normal e 10% como o isocromossomo do braço longo do cromossomo 9). No grupo de risco favorável, foram catalogados 20% dos pacientes, porque nos seus cariótipos apresentaram a t(8;21) e a inv(16) (p13;q22). **Discussão:** A LMA e a SMD constituem um grupo heterogêneo de doenças neoplásicas com grande variabilidade no curso clínico e resposta terapêutica, assim como em suas bases genéticas. Os resultados apresentados no presente trabalho permitiram estratificar os pacientes em grupos de risco de prognóstico favorável, intermediário e desfavorável e, dessa forma, prever a resposta dos pacientes aos diferentes tratamentos, assim como o potencial de progressão da doença e a eletividade para o transplante de medula óssea. Embora o número de pacientes analisados seja pequeno, a distribuição dos pacientes nos diferentes grupos de risco está de acordo com a literatura especializada. **Conclusão:** O presente estudo demonstra a importância da citogenética para o diagnóstico e prognóstico das síndromes mieloproliferativas agudas, em que a classificação de risco citogenético é imprescindível, uma vez que auxilia na determinação da escolha do tratamento, com consequente melhora da sobrevida.

412. IMPORTÂNCIA DA AVALIAÇÃO MORFOLÓGICA NA DECISÃO DO PREPARO DO CARIÓTIPO EM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Siqueira IVM^{a,b}, Figueiredo MF^{c,d,e}, Apa AG^d, Lúsis MKP^{d,f}, Silva ADN^a, Flores KM^d, Kang HC^{a,g}

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

^b Programa de Pós-Graduação, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^c Centro Universitário Anhanguera de Niterói (UNIAN), Niterói, RJ, Brasil

^d Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^e Serviço de Patologia Clínica, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^f Departamento de Medicina Clínica, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

^g Departamento de Patologia, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil

Introdução: Após o surgimento de novas tecnologias na área médica, o cariótipo clássico foi gradualmente sendo deixado de lado entre os testes genéticos. Entretanto, essa metodologia ainda continua como uma poderosa ferramenta na confirmação diagnóstica de inúmeras desordens genéticas. A revisão da classificação das neoplasias hematológicas de 2008/2016 inclui um subgrupo de leucemias agudas com alterações cromossômicas recorrentes e também a síndrome mielodisplásica, que tem seu prognóstico definido conforme cariótipo. No entanto, sabe-se que, nas neoplasias, existe uma dificuldade na obtenção de metáfases satisfatórias para análise. Nesse contexto, poucos estudos são encontrados na literatura sobre melhorias técnicas para realização do cariótipo, um método muito útil, na situação econômica atual, pelo baixo custo do material de consumo. Além disso, na investigação das síndromes mielodisplásicas, as citopenias características aparecem como fator de dificuldade

na análise do cariótipo, tornando a obtenção de metáfases um trabalho árduo e, muitas vezes, infrutífero. Portanto, uma avaliação morfológica da lâmina preparada na coleta da amostra, averiguando celularidade, e a presença ou ausência de figuras de mitose poderiam contribuir para a decisão dos tempos de incubação e, até mesmo, para as perspectivas de obtenção das metáfases. **Objetivo:** Este estudo visa a comparar amostras de medula óssea quanto à celularidade, presença de figuras de mitose e a eficiência na obtenção das metáfases. **Material e métodos:** Foram comparados neste estudo três pacientes com suspeita de síndrome mielodisplásica, cujas lâminas do material de medula óssea foram avaliadas previamente. Com isso, de acordo com os achados celulares, foram testados diferentes protocolos de incubação de cultura: colheita direta (0h), 24h, 48h e 96h. Após essa etapa, foi feito o preparo de banda GTG e a análise cromossômica dessas amostras. **Resultados:** Os pacientes avaliados apresentaram diferentes perfis de celularidade na medula óssea. O paciente 1 apresentou alta celularidade na medula com a presença de figuras de mitose e os tempos de incubação de 0h e 24h foram suficientes para obtenção de metáfases. O paciente 2 apresentou uma baixa celularidade e ausência de figuras de mitose e, em nenhum período de incubação, houve obtenção de metáfases. O paciente 3 apresentou uma média celularidade e, nos tempos de 24h, 48h e 96h, foram encontradas metáfases. **Discussão:** A análise morfológica que precede a cultura de células da amostra parece estar diretamente relacionada ao número de metáfases encontradas nos diferentes tempos de incubação. Com essa etapa, pode ser estimado o tempo de cultura de células mais adequado para a obtenção das metáfases. Sendo assim, a otimização desse procedimento, além de facilitar na escolha da metodologia, preveniria o desperdício de material, uma vez que, dependendo do perfil de celularidade da medula óssea e da presença ou ausência de figuras de mitose, não seria necessária a preparação de todos os tempos de incubação normalmente recomendados, resultando numa personalização da metodologia para cada amostra. **Conclusão:** A associação entre a análise morfológica e o preparo do cariótipo é uma solução econômica e necessária para otimização das metodologias citogenéticas.

413. EXPERIÊNCIA DO USO DE AZACITIDINA EM PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Torres HFI, Carvalho NDT, Campos T, Gomes CF, Silva JC, Bittencourt RI, Weber CS, Silla LMR, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Síndrome mielodisplásica (SMD) engloba uma série de condições hematológicas caracterizadas por citopenias crônicas acompanhadas de maturação celular anormal. Com isso, os pacientes permanecem em risco de anemia sintomática, infecções, sangramentos e progressão para leucemia mieloide aguda (LMA). O uso de agentes hipometilantes como azacitidina tem mostrado grande eficácia, reduzindo mortalidade e progressão para LMA em pacientes de alto risco. **Objetivo:** Avaliar a resposta do uso de azacitidina em pacientes com SMD tratados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Metodologia:** Foram incluídos pacientes com diagnóstico de SMD em uso de azacitidina no período de janeiro de 2014 a agosto de 2017. Os dados foram coletados por meio do prontuário e analisados por meio do software PASW 18. Para variáveis contínuas, os resultados foram descritos por meio de mediana e para categóricas, por meio de frequência. Para análise de sobrevida, utilizou-se o teste de Kaplan-Meier. **Resultados:** A amostra foi composta por dez pacientes, sendo 50% do sexo feminino e com mediana de idade de 62 anos (43-71). Todos pacientes eram brancos e 50% eram tabagistas. Quanto à classificação, 50% apresentavam risco muito alto de acordo com prognóstico R-IPSS. O subtipo mais prevalente foi AREB-2, em 60% dos pacientes, seguido de AREB-1 (20%) e RUCD (20%). A dependência transfusional de concentrado de hemácias antes do tratamento era de 90%. Com relação ao número de ciclos de quimioterapia, a mediana foi de três ciclos (1-21), sendo que três pacientes realizaram apenas um ciclo, evoluindo a óbito após o primeiro. Três pacientes (30%) apresentaram resposta clínica com uso de azacitidina e, em todos eles, a resposta ocorreu após o terceiro ciclo de tratamento. Com relação à evolução, dois pacientes (20%) apresentaram transformação da doença para LMA. Do total da amostra, 50% foram a óbito e a causa foi sepse (30%) ou sangramento (20%). Atualmente, quatro pacientes (40%) ainda estão em tratamento e um (10%) perdeu a resposta, mas encontra-se vivo em tratamento paliativo. A mediana da sobrevida foi de 15 meses (1-48), e a sobrevida global dos pacientes foi de

48% em 48 meses. **Discussão:** A azacitidina produz hipometilação e reexpressão de genes supressores na mielodisplasia, alterando a transformação da SMD para LMA e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Assim como em nosso centro, a maioria dos trabalhos mostram resultados similares quanto às complicações e as causas de óbito, sendo importante o controle das citopenias na evolução e manejo da doença. A nossa mediana de ciclos de quimioterapia foi menor e a sobrevida global foi semelhante quando comparadas com outros estudos. **Conclusão:** O valor terapêutico da azacitidina em pacientes com SMD tem evidenciado importante impacto clínico. No entanto, essa droga não é fornecida pelo sistema único de saúde, dificultando o acesso da população a essa terapia. Observamos na nossa população que muitos pacientes evoluíram a óbito sem adequado tempo de tratamento, evidenciando que o atraso terapêutico impacta negativamente a progressão da doença, e isso pode ser explicado pela dificuldade de acesso à medicação e demora no início terapêutico. Apesar de nossa amostra ser pequena, cabe ressaltar que, dos pacientes que completaram pelo menos três ciclos de quimioterapia, a maioria teve resposta ao tratamento e encontra-se viva.

414. IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA DOS GENES RELACIONADOS AO FUSO MITÓTICO E AO PONTO DE CHECAGEM MITÓTICO NA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Borges DP, Santos AWAD, Costa MB, Farias IR, Junior HLR, Oliveira RTG, Franca IGF, Melo MML, Cavalcante GM, Pinheiro RF

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: A síndrome mielodisplásica (SMD) representa um grupo heterogêneo de doenças clonais caracterizado por insuficiência medular, aumento da apoptose e risco aumentado de evolução para Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Proteínas relacionadas ao fuso mitótico (TPX2) e ao ponto de checagem mitótico (MAD2, CDC20) estão diretamente relacionadas à estabilidade cromossômica e ao desenvolvimento de tumores. Sendo assim, este estudo tem como objetivo avaliar os níveis de expressão do mRNA desses genes em pacientes portadores de SMD. **Metodologia:** A análise de expressão gênica foi realizada utilizando-se a metodologia de PCR em tempo real a partir de amostras de medula óssea de 101 pacientes diagnosticados com SMD e dez indivíduos controles saudáveis. Os dados de expressão gênica foram correlacionados com características clínico-laboratoriais. **Resultados:** Após a análise da expressão gênica, identificamos que os níveis de expressão do gene CDC20 encontram-se aumentados em pacientes com displasia megacariocítica ($p = 0,024$), trombocitopenia ($p = 0,000$) e em pacientes de alto risco ($p = 0,014$, $0,018$). TPX2 também se encontra com expressão diminuída em pacientes com displasia megacariocítica ($p = 0,009$). Os níveis de expressão do MAD2 estão diminuídos em pacientes com duas ou três citopenias ($p = 0,000$) e contagem de neutrófilos inferior a $800/\text{mm}^3$. Houve uma diminuição nos níveis de expressão do gene MAD2 ($p = 0,025$) em pacientes com SMD hipocelular, associada à alta frequência de alterações citogenéticas e alta taxa de mortalidade. **Discussão:** A diminuição da expressão do CDC20 em pacientes com dismegacariopoiese, trombocitopenia e em pacientes de alto risco, ambos característicos de prognóstico desfavorável, juntamente com os achados prévios do nosso grupo no estudo de expressão proteica desse gene, sugerem que a baixa expressão do CDC20 seja um marcador de pior prognóstico na SMD. O gene TPX2 também está com expressão diminuída em pacientes com dismegacariopoiese. Esses dois genes estão altamente correlacionados, e sua expressão é regulada durante o ciclo celular, apresentando variações de expressão idênticas, demonstrando que eles atuam em cascata. O aumento da expressão CDC20 leva à ativação inadequada do Complexo Promotor da Anáfase (APC), o que leva à instabilidade cromossômica e à diminuição da estabilidade do TPX2. Portanto, a diminuição da expressão do TPX2 também pode indicar um marcador de prognóstico desfavorável na SMD. Os níveis de expressão do MAD2 encontram-se diminuídos em pacientes com características de prognóstico desfavorável, corroborando os achados de Diaz-Rodriguez (2011) e Burum-Auensen (2010), que relacionaram a baixa expressão desse gene à instabilidade cromossômica devido ao monitoramento incorreto do ponto de checagem mitótico em pacientes com mieloma múltiplo e tumor testicular de células germinativas, respectivamente. **Conclusão:** Neste estudo, observamos correlações clínicas significantes com relação aos genes MAD2, CDC20 e TPX2, reafirmando a importância do estudo desses genes em pacientes com SMD a fim de aprimorar os conhecimentos sobre a patogênese e evolução dessa síndrome.

415. CARACTERIZAÇÃO IMUNOFENOTÍPICA DO SETOR ERITROCÍTICO EM PACIENTES COM ANEMIA MEGALOBLÁSTICA – IMPORTÂNCIA NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

Silva RG, Maekawa YH, Takao TT, Tamashiro N, Millan NM, Silva ACT, Daniel DC, Santos JGR, Goncalves MV, Sandes AF

Setor de Citometria de Fluxo, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A citometria de fluxo é uma ferramenta indispensável na avaliação diagnóstica de pacientes com citopenias inexplicadas, auxiliando na caracterização de casos com leucemia de linfócitos grandes granulares, HPN e síndromes mielodisplásicas. Recentemente, o *IMDS-flow working group* propôs diretrizes para avaliação de displasia eritroide por citometria de fluxo por meio da expressão dos antígenos CD36 e CD71 e da porcentagem de progenitores eritroides CD117+ dentro do compartimento eritroide. Baseado nesses marcadores, dois escores imunofenotípicos de displasia eritroide foram propostos (ponderado ≥ 5 ; numérico ≥ 2), com sensibilidade de 35% e especificidade de 90%. No entanto, doenças como anemia megaloblástica apresentam intensa displasia morfológica, sendo fundamental caracterizar o padrão imunofenotípico dessa entidade para o correto diagnóstico diferencial com SMD. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é caracterizar o perfil imunofenotípico em pacientes com anemia megaloblástica. **Metodologia:** Foram avaliadas retrospectivamente amostras de medula óssea de 17 pacientes com diagnóstico de anemia megaloblástica que também haviam realizado imunofenotipagem por citometria de fluxo. Para avaliação da diferenciação eritrocítica, foi realizado um tubo com os seguintes AcMo: CD36, CD105, CD71, CD117, CD34, CD45, CD7 e CD19. As amostras foram adquiridas no citômetro de oito cores FACSCanto-II e analisadas pelo software Infinicyt. **Resultados:** A idade mediana dos pacientes foi de 47 anos (2m-86a), sendo oito homens e nove mulheres. O hemograma apresentou Hb de 6,2 g/dL (2,8-10,1), VCM 102,5 fL (82,3-123,9), neutrófilos de $1,4 \times 10^9/L$ (0,3-2,6) e plaquetas de $81 \times 10^9/L$ (20-232). O DHL foi de 5479 UI (392-18498). Onze casos tinham deficiência de vitamina B12, um caso tinha deficiência de ácido fólico, um caso apresentou acidemia metilmalônica e os quatro casos restantes não dosaram B12 e folato, apresentando diagnóstico morfológico. Foram observadas diversas alterações imunofenotípicas no setor eritroide, como aumento das características de dispersão de luz (FSC – tamanho e SSC – complexidade; 14/17 casos), expressão heterogênea de CD36 e CD71 (15/17 casos) e bloqueio maturativo na diferenciação eritroide (13/17 casos), com aumento da frequência de células nos estágios de proeritroblastos (CD117+/CD105+) e eritroblastos basofílicos (CD117-CD45+). De acordo com a classificação do IMDS-flow, 15/17 casos apresentaram displasia eritroide acentuada, com escore ponderado = 8,2 (2-11) e escore numérico = 2,8 (1-4). Os dois casos com escore imunofenotípico normal apresentaram eritroblastos com elevado FSC e SSC. **Discussão:** Anemia megaloblástica produz intensa displasia imunofenotípica no setor eritroide, com escores fenotípicos semelhantes aos encontrados na SMD. No entanto, esses casos podem ser diferenciados dos casos de SMD pelas elevadas características de dispersão de luz (megaloblastose) e pelo intenso bloqueio maturativo na fase de eritroblastos basofílicos.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E OUTRAS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS INCLUINDO AS POLICITEMIAS

416. MUTAÇÃO NO GENE BCR/ABL1 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: EXPERIÊNCIA DO COMPLEXO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR

Costa HZ^a, Pereira NF^a, Kaminski L^a, Pereira CJ^a, Kukla VF^a, Funke VAM^b, Mion ALV^a

^a Laboratório de Imunogenética, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^b Serviço de TMO, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: As mutações no gene BCR/ABL1 são a principal causa de resistência ao tratamento com inibidores da tirosina quinase (ITQ) em pa-

cientes com leucemia mieloide crônica (LMC). É necessária a investigação de toda a região do domínio quinase desse gene, pois as mutações têm sido detectadas por toda a sua extensão, e a localização é extremamente importante por apresentarem diferentes relevâncias clínicas. **Objetivo:** Avaliar as mutações nos transcritos do gene BCR/ABL1 em pacientes com LMC submetidos ao tratamento com ITQ atendidos no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CHC-UFPR). **Material e método:** Este estudo foi realizado por meio de uma análise transversal observacional retrospectiva dos dados de pesquisa de mutação nos transcritos do gene de fusão BCR/ABL1 em 330 amostras de sangue periférico de 193 pacientes em tratamento com ITQ coletadas entre agosto de 2005 e abril de 2017. A pesquisa das mutações nas amostras de DNAc foi realizada por meio do sequenciamento de Sanger de acordo com Brandford e Hughes (2006) utilizando oligonucleotídeos localizados no exon b2 do gene BCR e no exon 10 do gene ABL1 com o sistema de enzimas *Expand Long Template* (Roche Diagnostics GmbH; 82372 Monnheim, Alemanha). O produto dessa PCR foi sequenciado em ambas as direções. O eletroferograma foi analisado com auxílio do software *Mutation Surveyor* (SoftGenetics, LLC. State College, PA, EUA). **Resultados e Discussão:** Dezesesseis tipos diferentes de mutação, localizadas em várias porções da proteína p210^{bcralb1}, foram detectados em 66 (20%) das amostras incluídas neste estudo, correspondendo a 48 (24,87%) pacientes. Em 43 (89,58%) destes, foi encontrada somente uma mutação, e em cinco (10,42%), duas mutações, sendo que em dois destes (4,17%) ocorreu a presença de dois tipos de mutações simultaneamente (E189G/V299L e E255K/T315I). A T315I, observada em dez (20,83%) pacientes, foi a mutação com maior ocorrência neste estudo. Entre os 16 tipos das 53 mutações identificadas neste estudo, 19/53 (35,85%) estavam localizadas na região da alça-P, 11/53 (20,75%) no sítio de ligação do ITQ, 10/53 (18,87%) no domínio catalítico e 13/53 (24,53%) distribuídas nas demais áreas do gene BCR/ABL1. Nenhuma mutação foi detectada em 264 (80%) amostras, que correspondem a 145 (75,13%) pacientes, sendo que em cinco (3,45%) destes foram observados polimorfismos genéticos (T240T, K257R, E275E e Y253Y). **Conclusão:** A detecção de mutações que conferem à proteína p210^{bcralb1} resistência aos inibidores de tirosina quinase é determinante para a definição de uma nova estratégia terapêutica em busca de resposta adequada ao tratamento. Por essa razão, os resultados deste estudo são extremamente importantes porque contribuem para a avaliação da resposta ao tratamento com ITQ e permitem a conduta terapêutica mais adequada, resultando em melhor assistência aos pacientes atendidos nessa instituição.

417. LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA DIAGNOSTICADA NA INFÂNCIA: RELATO DE UM CASO DE 20 ANOS DE EVOLUÇÃO

Schuh DC^a, Colombo CP^a, Brackmann G^a, Candaten MS^b, Almeida DR^b

^a Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

^b Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil

Objetivos: Relatar caso de leucemia mieloide crônica diagnosticada na infância, de extensa evolução, observando o aperfeiçoamento do tratamento ao longo do tempo. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de prontuário. **Resultados:** Mulher, 27 anos, diagnosticada com LMC em 1997, tratamento inicial com hidroxiureia. Citogenética 46, XX t(9,22), 100% cromossomo Philadelphia (Ph). Em 2002, uso de inibidor da tirosina quinase (TKI), imatinib, escalonando a dose em 2006, segundo a diretriz da época, mantendo até 2007. Em 2008, paciente iniciou uso compassivo de nilotinib. Em 2011, com PCR de 12,2, por razão de gestação, teve de suspender o uso. Após o puerpério (PCR 71,8), retoma o tratamento com dasatinib, TKI de segunda geração. Em 2017, interna por cefaleia intensa e mal-estar. Apresentava-se estável hemodinamicamente e afebril. Exames complementares demonstraram hiperleucocitose, presença de mielócitos e metamielócitos, trombocitose e aumento de DHL, ácido úrico, TGO e GGT. Fez-se reavaliação medular para excluir evolução medular clonal. A imunofenotipagem resultou em fase crônica/acelerada, citogenética 100% de Ph+, BCR-ABL quantitativo de 17,4. Assim, foi mantido o uso de dasatinib e reintroduzida a hidroxiureia para controle leucocitário. Paciente sem irmão biológico compatível; aguarda transplante alogênico não aparentado. **Discussão:** O tratamento da LMC evoluiu nas últimas décadas, melhorando prognóstico e qualidade de vida. No início do século XX, a terapia-padrão era radioterapia esplênica paliativa, o que se manteve por 50 anos. Em 1960, iniciou-se o uso de busulfan e, mais tarde, hidroxiureia. Entretanto, esses agentes não mudavam o curso natural da

doença. Em 1980, o IFN-alfa mostrou-se superior à hidroxiureia no quesito sobrevida, substituindo-a. No mesmo ano, pesquisas trouxeram uma modalidade curativa para a LMC, o transplante de células hematopoéticas, que demonstrou maior sobrevida e grande porcentagem de pacientes sem evidência de doença. A descoberta da oncoproteína BCR-ABL1 permitiu desenvolvimento de terapia direcionada à sua inibição, cujo representante foi o imatinib. Porém, alguns pacientes desenvolveram resistência ou intolerância, sendo então desenvolvida a segunda geração de TKI, que inclui dasatinibe e nilotinibe. Porém, devido a mutações tumorais continuarem surgindo, novas alternativas estão em desenvolvimento. O aparecimento de novas mutações genéticas pode diminuir a resposta ao tratamento ou torná-lo ineficaz. A terapia na fase acelerada dependerá dos tratamentos anteriores. Pode-se substituí-la, aumentar a dosagem, ou associar terapias já utilizadas. Apesar disso, o transplante de células-tronco hematopoéticas ainda é considerado a melhor opção para os pacientes jovens. **Conclusão:** A longa evolução do caso, 20 anos, permitiu que se analisasse o início do tratamento para a LMC, ainda realizado com hidroxiureia, e a evolução ao longo do tempo, que hoje experimenta seu apogeu com os TKI de primeira e segunda geração, atingindo ótimos resultados para uma doença até então incurável. Avaliando-se as opções disponíveis, então, a modalidade terapêutica de escolha para a LMC dependerá da fase evolutiva da doença, do estado do paciente e da disponibilidade da terapia. Portanto, pode-se ver que a evolução da terapia tem aumentado significativamente estabilidade do quadro, prognóstico e qualidade de vida.

418. A EXPRESSÃO DO MIR-141 É NEGATIVAMENTE REGULADA PELO BCR-ABL1 NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Coelho MGB^a, Burin SM^a, Marsola APZC^a, Soares MAP^b, Simões BP^b, Pontes LLF^b, Castro FA^a

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

^b Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela presença da proteína Bcr-Abl com atividade de tirosina-quinase constitutivamente ativada, responsável por promover a leucemogênese. Apesar das altas taxas de remissão hematológica, citogenética e molecular atingidas pelos pacientes que utilizam os inibidores de tirosina-quinase (TKI), cerca de 25% desenvolvem resistência a essas drogas. Portanto, a elucidação de outros mecanismos envolvidos na fisiopatologia da LMC se faz necessária. A ativação exacerbada das moléculas YAP e TAZ promove aumento na proliferação celular e inibição da apoptose, conferindo a essas moléculas propriedades oncogênicas. Muitos estudos têm demonstrado que TAZ está associado ao desenvolvimento de cânceres, e sua expressão pode ser modulada por meio de miRNAs (miRNAs). Os miRNAs são pequenos RNAs endógenos não codificantes que regulam negativamente a expressão de genes codificadores de proteínas e, portanto, podem atuar como oncogênicos ou supressores tumorais. **Objetivos:** Quantificar os níveis de expressão do miR-141, cujo alvo é TAZ, em pacientes com LMC e controles e avaliar se a expressão do miR-141 é diferente entre os pacientes com os níveis mais elevados e os pacientes com níveis mais baixos do gene BCR-ABL1. **Casuística, material e métodos:** Foram estudadas 46 amostras de sangue periférico de pacientes com LMC (média de idade [ma] = 48 anos), sendo dez pacientes no diagnóstico (sem tratamento) e 36 amostras de pacientes que atingiram remissão molecular da doença por meio do tratamento com mesilato de imatinibe (MI) ou dasatinibe (DAS). Também foram estudadas 20 amostras de sangue periférico de indivíduos controles (ma = 44 anos). Células mononucleares foram isoladas por meio do método de Ficoll-Paque™ Plus, e o conteúdo de RNA foi extraído com TRIzol™. Em sequência, amostras de cDNA foram sintetizadas com a utilização do kit High Capacity™ e primers RT Stem-Loop™ específicos para o miR-141 e, então, utilizadas nas reações de PCR em tempo real. Ensaios TaqMan™ e sondas específicas foram utilizadas para a detecção do miR-141, ao passo que a metodologia do SYBR™ Green foi utilizada para a detecção dos transcritos do gene BCR-ABL1, e13a2 e e14a2. Os resultados foram expressos em unidades relativas de expressão (URE). **Resultados:** A expressão do miR-141 foi menor nos pacientes com LMC no diagnóstico (URE = 1,14) em comparação aos controles (URE = 20,47; p < 0,0001), pacientes tratados

com MI (URE = 19,03; p < 0,0001) e pacientes tratados com DAS (URE = 9,82; p = 0,0002). Com relação à carga de BCR-ABL1, o miR-141 foi mais expresso nos pacientes com menor carga dos transcritos e13a2 (URE = 9,214) em comparação aos pacientes com maior carga de e13a2 (URE = 1,275; p = 0,0097). **Discussão:** Os resultados apontam menor expressão do miR-141 nos pacientes no diagnóstico da LMC e nos pacientes com maior carga de BCR-ABL1. Os baixos níveis do miR-141 podem resultar no aumento da expressão de TAZ, favorecendo as propriedades oncogênicas dessa molécula, como aumento da proliferação celular e inibição da apoptose. **Conclusões:** A desregulação do miR-141 na LMC parece ser dependente da expressão de BCR-ABL1. Portanto, o miR-141 pode ser um importante alvo molecular a ser explorado para auxiliar a terapia com os TKI.

419. LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM PLAQUETOSE EXTREMA E MANIFESTAÇÕES TROMBÓTICAS E HEMORRÁGICAS: RELATO DE CASO

Fonseca GS, Pardi VAS

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

Introdução: As neoplasias mieloproliferativas crônicas (entre as quais se encontra a Leucemia Mieloide Crônica) são frequentemente relacionadas a eventos trombo-hemorragicos. A fisiopatologia dos fenômenos trombóticos ainda não foi completamente conhecida, porém estão envolvidos mecanismos imuno-inflamatórios como a prostaglandina sintase e as alterações no microambiente medular e o nicho vascular. O fenótipo hemorrágico parece estar associado às alterações plaquetárias qualitativas e quantitativas (doença de Von Willebrand adquirida), especialmente quando a plaquetometria é superior a 1.000.000/mm³. Também é conhecido o efeito adverso hemorrágico do ITK de segunda geração – dasatinibe. **Relato de caso:** Sexo feminino, 73 anos, previamente diabética, admitida em janeiro de 2017 com quadro de melena há cerca de 30 dias, com necessidade transfusional até chegada ao serviço de referência. No hemograma inicial apresentava Hb: 5,5 g/dL; Ht: 18,4%; VCM: 81,4 fL; RDW: 32,2%; leucócitos: 16.830 (4, 76, 1, 0, 12, 7) e plaquetas: 4.109.000. Devido à queixa concomitante de dispnéia e suspeita de síndrome paraneoplásica, submetida a tomografia de tórax, que evidenciou tromboembolismo pulmonar (TEP) bilateral, sendo submaciço à direita. Havia discreta hepatomegalia na tomografia de abdome. Realizadas endoscopias e colonoscopia sem lesões que justificassem a hemorragia digestiva. Não foi demonstrada laboratorialmente doença de von Willebrand adquirida, embora fosse a principal hipótese para justificar a hemorragia digestiva. Pela plaquetose extrema, iniciada hidroxiureia até elucidação diagnóstica. Biópsia de medula óssea demonstrou intensa hiperplasia megacariocítica sugerindo trombocitemia essencial; no entanto, a mutação V617F do gene JAK2 foi negativa, cariótipo de medula óssea com Ph+ em 50% das células analisadas, BCR-ABL qualitativo P210 positivo, p190 negativo. Confirmado diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica e iniciado imatinibe 400 mg/dia. Com o decréscimo do número de plaquetas, houve melhora do sangramento digestivo e foi possível anticoagulação oral com varfarina. Tomografia de tórax de controle com 3 meses de anticoagulação demonstra resolução parcial do TEP, com sinais de trombose subsegmentar crônica. BCR/ABL após 3 meses de imatinibe demonstra resposta molecular maior. Atualmente, paciente mantém anemia crônica, com Hb: 9,6 g/dL mas com normalização do número de leucócitos e plaquetas. **Conclusão:** O caso em questão demonstra uma apresentação incomum da Leucemia Mieloide Crônica, com plaquetose extrema e fenômenos hemorrágicos e trombóticos concomitantes. Devido à possibilidade de complicações potencialmente fatais nesse grupo de pacientes, faz-se mister considerar uma avaliação completa e atenta da coagulação respeitando toda a dinâmica de resposta clínica, fase da doença e potenciais efeitos colaterais adicionais proporcionados pelo tratamento. **Palavras-chave:** Leucemia Mieloide Crônica; Trombose; Hemorragia.

420. VALIDAÇÃO DA TÉCNICA DE FISH PARA PESQUISA DE ALTERAÇÕES DO GENE PDGFRB

Marques FK^a, Teixeira WG^b, Mateo EC^a, Ferreira ACS^a

^a Setor de Pesquisa e Desenvolvimento, Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Citogenética, Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil

Rearranjos na região 5q31-33 envolvendo o gene PDGFR Beta (PDGFRB) são observados mais frequentemente em leucemia mielomonocítica

crônica (LMC) ou em neoplasias mieloproliferativas crônicas que cursam com eosinofilia. O rearranjo PDGFRB/ETV6, resultante da translocação t(5;12)(q31-33;p13), é a alteração mais comum envolvendo o PDGFRB, mas há relatos de translocações deste gene com vários outros cromossomos. A identificação de uma alteração envolvendo esse gene é muito importante, pois os pacientes podem ser beneficiar do tratamento com o mesilato de imatinibe. A hibridização *in situ* fluorescente (FISH) tornou-se uma ferramenta útil na investigação de alterações cromossômicas associadas às neoplasias hematológicas. A vantagem dessa técnica em relação à análise citogenética convencional é permitir a rápida detecção de rearranjos, às vezes submicroscópicos, em pequenas populações de células anormais. Isso ocorreu devido à possibilidade de a pesquisa ser realizada em células que não estão em divisão, ou seja, dispensando a cultura celular. Embora o desempenho das sondas de FISH seja avaliado pelo fabricante antes de sua comercialização, cada laboratório deve validar seu próprio ensaio. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi validar o ensaio FISH para pesquisa de rearranjos do gene PDGFRB a ser implementados no setor de citogenética do Instituto Hermes Pardini. Foi utilizada a sonda PDGFRB breakapart (Cytocecl). Para estabelecer os valores de referência, foi estimada a taxa de células falso-positivas a partir de dez amostras de medula óssea e dez amostras de sangue periférico não submetidas a cultura celular. As análises foram realizadas por dois analistas em 500 núcleos interfásicos (250 por analista). Os valores de referência foram calculados usando a função Beta inversa do Microsoft Excel. Metáfases obtidas a partir de cinco amostras de sangue periférico de indivíduos saudáveis do sexo masculino foram utilizadas para determinar a sensibilidade e a especificidade da sonda. Foi analisada uma amostra com a translocação t(5;12)(q33;p13) identificada pelo cariótipo com bandas G. A sonda utilizada consiste de uma sonda de localização centromérica ao gene marcada com fluoróforo vermelho e de uma sonda marcada com fluoróforo verde, cobrindo região a telomérica do gene PDGFRB. As células negativas mostram duas fusões de sinais verdes e vermelhos (padrão 2F), e, nas células positivas, deve ser visualizada uma fusão de sinais, além de um sinal verde e um vermelho espacialmente separados (padrão 1F1Vd1Vm). A fusão representa o gene PDGFRB intacto, mas a separação dos sinais indica a presença de uma anormalidade no gene. Os valores de referência para o padrão de sinal positivo clássico (1F1Vd1Vm) foram 1,5% para amostra de sangue periférico e 2,5% para amostra de medula óssea. Esses valores não se alteraram significativamente com o aumento da contagem de células, por isso o teste foi validado para análise de 200 células. A sonda apresentou especificidade e sensibilidade de 100%, superior ao recomendado pela literatura. A análise de FISH da amostra com a t(5;12) mostrou 86% de células positivas, resultado concordante com o cariótipo. O teste foi aprovado para realização em nossa instituição. Trata-se de uma técnica de execução simples e rápida, com boa reprodutibilidade e alta qualidade dos sinais de sonda em diferentes hibridizações.

421. PACIENTE COM ACOMETIMENTO SIMULTÂNEO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E LEISHMANIOSE VISCERAL: RELATO DE CASO

Umeda L, Morealle S, Morteau P, Argani IL, Aquino G, Vasconcelos K, Mauad V, Borducchi D

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

A incidência da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é de um a dois casos por 100.000 habitantes/ano, correspondendo a 15% das leucemias em adultos, principalmente entre 50 e 55 anos. Cerca de 95% dos casos de LMC têm a translocação entre os cromossomos 9 e 22, o que resulta no cromossomo Philadelphia (Ph). Já a Leishmaniose visceral (LV) corresponde a uma zoonose causada por um parasita intracelular cuja transmissão ocorre principalmente por meio da picada de fêmeas de flebotomíneos, em que o cão é o principal reservatório. Mesmo com grande parte dos casos sendo subnotificados, o Brasil é, atualmente, responsável por cerca de 90% dos casos da América Latina, com uma incidência da ordem de 1,57 caso/100.000 habitantes. O relato que se segue objetiva descrever o caso clínico de uma paciente de 62 anos, sexo feminino, residente em área rural do norte de MG e admitida no Hospital Estadual Mario Covas com quadro de dor abdominal difusa do tipo queimação associada ao aumento do volume abdominal, inapetência, febre vespertina e perda ponderal. Realizou hemograma, que evidenciou anemia (hemoglobina 7,7) com leucocitose e desvio escalonado (Leucócitos de 39450, sendo que 93% eram neutrófilos). Com isso, foi levantada a hipótese diagnóstica de

LMC, porém nem todos os sintomas apresentados pela paciente eram compatíveis com essa doença, entre eles hepatomegalia e febre, sendo prosseguida a investigação e, devido à epidemiologia da paciente, foi realizada pesquisa de anticorpos para *Leishmania*, a qual resultou reagente. Realizado mielograma, o qual apresentou medula óssea hiper celular com hiperplasia granulocítica escalonada compatível com LMC e ninhos de *leishmania*. No cariótipo, apresentava 20 metáfases, nas quais todas apresentaram 46,XX,t(9;22)(q34;q11.2). Dessa forma, a LV e a LMC podem apresentar quadro clínico semelhante, de modo que ambas as condições poderiam ser aventadas para a paciente. Em tempos de tanta tecnologia disponível na área médica, alguns profissionais se esquecem da importância da anamnese e do exame clínico para o diagnóstico e tratamento de doenças, e, com este relato, pretendemos mostrar que, sem uma anamnese e exame clínico adequados, o diagnóstico de LV poderia passar despercebido, impedindo a paciente de ter o diagnóstico de uma doença crônica grave e potencialmente fatal se não instituído o tratamento adequado.

422. ESTUDO PILOTO DE DESCONTINUAÇÃO DE IMATINIBE EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA – AVALIAÇÃO DA PIOGLITAZONA NA SOBREVIVÊNCIA LIVRE DE TRATAMENTO

Pagnano KBB, Miranda EC, Delamain MT, Duarte GO, Virgílio B, Vianna JCNS, Paula EV, Souza C

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

A descontinuação de inibidores de tirosinoquinase é factível em 40-60% dos pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) com resposta molecular estável e profunda, mas a persistência de células leucêmicas quiescentes pode ser responsável pela recaída. A pioglitazona, usada no tratamento do diabetes, é um agonista do PPARgamma e pode reduzir a atividade do STAT5 e, assim, ocasionar a erosão das células leucêmicas quiescentes. **Objetivos:** Avaliar segurança e eficácia da pioglitazona na sobrevida livre de tratamento (SLT) em pacientes com LMC antes da descontinuação do imatinibe. **Pacientes e métodos:** Estudo prospectivo, fase II. Critérios de inclusão: pacientes com LMC em fase crônica, tratados com imatinibe por no mínimo 3 anos, com resposta citogenética completa (RCC) e resposta molecular profunda estável (MR4.5) por 2 anos, confirmada por quatro testes de PCR quantitativo em tempo real (RQ-PCR). Os pacientes foram tratados com pioglitazona 30 mg ao dia por 3 meses antes da descontinuação do imatinibe. Os níveis de BCR-ABL foram medidos por meio de RQ-PCR mensal no primeiro ano após descontinuação, a cada 2 meses no segundo e a cada 3 meses a partir do terceiro ano. Critérios para reintrodução do imatinibe: recaída molecular, definida como uma única amostra com PCR > 0,1% (perda de resposta molecular maior-RMM) ou dois RQ-PCRs consecutivos > 0,01% (perda de MR4.0); recaída citogenética, hematológica ou progressão para fase acelerada ou crise blástica. Sobrevida livre de tratamento (SLT) foi calculada a partir da data de descontinuação do imatinibe até recaída molecular ou reintrodução do imatinibe por qualquer causa. **Resultados:** Entre junho de 2016 e julho de 2017, 21 pacientes foram incluídos, mediana de idade de 48 anos (23-65) ao diagnóstico e 56 anos (23-65) no início do estudo; 52,4% sexo masculino; 62,5% Sokal baixo risco, 25% intermediário e 12,5% baixo risco; 14% tratados previamente com IFN. O tempo mediano entre diagnóstico e início do imatinibe foi 2 meses (1-39); a duração mediana do tratamento com imatinibe foi 8,2 anos (4-12). Dezenove pacientes receberam pioglitazona por 3 meses antes da descontinuação de imatinibe; dois ainda estão em uso. Não houve eventos > grau 1 relacionados à pioglitazona; uma paciente apresentou piora do edema e interrompeu a pioglitazona no primeiro mês. Um paciente saiu do estudo após receber 3 meses de pioglitazona. O tempo mediano de seguimento dos 20 pacientes após descontinuação do tratamento foi de 7 meses (0-11). Sete pacientes (38%) apresentaram nova ou piora de dor musculoesquelética ou artralgia graus 1-2, ocorrendo 1-6 meses após a descontinuação (síndrome de retirada). Duas pacientes diabéticas tiveram aumento da glicemia (grau 2 e grau 3) no sétimo e oitavo meses após descontinuação. Não houve nenhum caso de perda de resposta hematológica ou progressão. Quatro de 18 (22%) pacientes reiniciaram imatinibe após recaída molecular: dois perderam RMM e RCC, um perdeu RMM, e um teve perda confirmada de RM4. A SLT foi 74% (95% IC: 52-96%) em 9 meses, sendo superior em pacientes do sexo feminino (100% vs. 45%) (p = 0,019). **Conclusões:** A pioglitazona foi bem tolerada pela maioria dos pacientes. A SLT foi superior no sexo feminino. Maior tempo de seguimento é necessário para avaliar o impacto dessa droga sobre a duração da SLT.

423. ESTUDO MULTICÊNTRICO, OBSERVACIONAL, DE AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DE IMATINIBE GENÉRICO EM COMPARAÇÃO COM GLIVEC NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA (GRUPO BRASILEIRO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA)

Pagnano KBB^a, Miranda EC^a, Bendit I^b, Seguro F^b, Magalhães GHR^c, Clementino N^c, Coelho AM^d, Silva MN^d, Fogliatto L^e, Conchon M^f, Centrone R^g, Bortolini J^h, Bortolheiro TCⁱ, Gonçalves NN^f, Pinna C^j, Souza C^a

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

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

^c Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^f Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

^g Instituto HEMOMED, São Paulo, SP, Brasil

^h Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

ⁱ Divisão de Hematologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

^j Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Objetivos: Avaliar a eficácia e segurança dos genéricos/similares de imatinibe no tratamento da LMC por meio da comparação com o controle histórico tratado com o medicamento de referência (Glivec). **Pacientes e métodos:** Estudo multicêntrico, observacional, do tipo coorte. O estudo foi iniciado em janeiro de 2015. Foram incluídos pacientes consecutivos com LMC em fase crônica (FC) tratados em primeira linha com genéricos/similares de imatinibe entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2017 (coorte prospectiva) e pacientes consecutivos tratados com Glivec entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011 (coorte retrospectiva). Foram coletados dados demográficos no diagnóstico, Sokal, Hasford, EUTOS, cariótipo e dados moleculares por meio do REDCap. A definição das respostas seguiu os critérios da European Leukemia Net 2013 (ELN). Foram avaliadas as respostas e toxicidade dos primeiros 6 meses de tratamento com imatinibe, sobrevida global (SG), livre de progressão (SLP) e livre de eventos (SLE) em 24 meses. Na análise descritiva, foram utilizados os testes de chi-quadrado e t de Student para as variáveis categóricas e contínuas, quando aplicável. As curvas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank. Todas as análises consideraram um valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Foram elegíveis para análise 83 pacientes tratados com genéricos/similares e 136 pacientes tratados com Glivec. O tempo mediano de seguimento do grupo tratado com genéricos/similares foi de 8 meses (1-26) e do grupo retrospectivo, 41 meses (2-89). Características: 59,8% sexo masculino, mediana de idade ao diagnóstico de 49 anos no grupo prospectivo e 45 no retrospectivo ($p = 0,158$). Sokal: 51,9% baixo risco, 33,3% intermediário e 14,8% alto risco. EUTOS: 13,7% alto risco. Não houve diferença entre os grupos com relação ao sexo, performance status, idade, ECOG, Sokal, Hasford, EUTOS, hemograma e resposta hematológica. A proporção de pacientes com PCR > 10% aos 3 meses foi 18/63 (28%) no grupo dos genéricos/similares e 22/92 (23%) no Glivec ($p = 0,577$) e com PCR > 1% aos 6 meses foi 17/42 (40,5%) genéricos/similares vs. 26/95 (27,4%) Glivec ($p = 0,16$). A taxa de resposta citogenética completa aos 6 meses foi de 38% (21/55) no grupo genéricos/similares e 53% (63/119) no Glivec ($p = 0,07$). Não houve diferenças nas taxas de resposta de acordo com os critérios da ELN. Toxicidade: até 3 meses: hematológica grau 3-4 ocorreu em 7,8% no grupo tratado com genéricos/similares e 5,9% com Glivec ($p = 0,58$); não hematológica em 3,9% vs. 2,2% ($p = 0,67$). Entre 3 e 6 meses: hematológica (8,8% genéricos vs. 2,4% Glivec) ($p = 0,11$) e não hematológica 1,8% vs. 0% ($p = 0,31$). O grupo tratado com genéricos/similares apresentou SG, SLP e SLE inferior ao grupo tratado com Glivec (99%, 98% e 77%) vs. (93%, 87% e 49%) ($p = 0,002$, $p = 0,006$ e $p < 0,0001$) respectivamente. **Conclusões:** Na análise preliminar de 24 meses de seguimento, o grupo tratado com genéricos/similares apresentou inferioridade em relação ao controle histórico. O tempo de seguimento do grupo prospectivo ainda não foi suficiente para avaliação das respostas aos 12 meses. Cerca de 1/3 dos casos não realizou análise molecular, o que pode ter influenciado os resultados das respostas.

424. LMC E SÍNDROME DA HIPERVISCOSIDADE: RELATO DE CASO

Zanotelli C, Fassina KZ, Fenili AC, Vidor S, Moreno FL, Catelli DH, Ribas JF, Villela LP, Capra MEZ

Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal relacionada à fusão de dois genes BCR e ABL, resultando na translocação entre os cromossomos 9 e 22, o que dá origem a um cromossomo Filadélfia (Ph). Representa cerca de 15 a 20% das leucemias em adultos, ligeira predominância masculina e idade mediana de 50 anos. A LMC se divide em três fases: fase crônica caracterizada por hiperplasia medular e capacidade de maturação das células mieloides, apresentação ao diagnóstico em 85% dos pacientes; fase acelerada, na qual a diferenciação de neutrófilos torna-se progressivamente prejudicada; fase blástica, uma condição que se assemelha à leucemia aguda. Geralmente assintomática no diagnóstico, sendo suspeitada em exames laboratoriais de rotina. Quando sintomáticos, a apresentação clínica geralmente não é específica, achados frequentes incluem esplenomegalia, anemia e trombocitose. Hiperleucocitose ocorre em aproximadamente 52% dos casos e está associada a um risco aumentado de mortalidade precoce. Esses pacientes podem apresentar uma variedade de sintomas secundários a leucostase (síndrome causada pelo excesso de blastos circulantes na microvasculatura). Medidas adequadas para o gerenciamento dessa emergência médica incluem hidratação, citorredução, prevenção da lise tumoral e, raramente, leucoaférese, reservada para casos complicados pela síndrome de hiperviscosidade. A LMC é uma doença incurável com a terapia medicamentosa, sendo o transplante alogênico de medula óssea a única modalidade curativa de tratamento, por induzir remissão molecular com a eliminação dos transcritos BCR-ABL. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com manifestação inicial atípica na LMC, sendo o diagnóstico e tratamento precoces um determinante na sobrevida desse paciente. **Relato de caso:** Paciente JCGS, masculino, 32 anos, hospitalizado para investigação de dor abdominal, febre, perda ponderal e esplenomegalia (baço palpável 23 cm abaixo do RCE). Exames laboratoriais evidenciavam hiperleucocitose com desvio escalonado à esquerda, plaquetas e demais exames dentro da normalidade. Negava comorbidades prévias ou uso de medicações. Evoluiu com insuficiência respiratória aguda e necessidade de suporte ventilatório invasivo. Iniciado antibioticoterapia de amplo espectro e citorredução com hidroxiureia. Exames da medula óssea compatíveis com LMC fase crônica, Sokal e Hasford altos, iniciado imatinibe 400 mg/dia. O paciente apresentou piora do quadro respiratório, sendo atribuído a leucostase. Diante desse contexto, foram realizadas duas sessões de leucoaférese terapêutica e mantida a terapêutica com imatinibe e hidroxiureia. Evoluiu com melhora ventilatória e hemodinâmica expressiva em 48h. A avaliação da resposta ao imatinibe, realizada aos 3 meses de uso do medicamento, evidenciou resposta hematológica completa, mas 100% de Ph e relação BCR-ABL/BCR 205%, caracterizando falha de tratamento. Dessa forma, realizou-se pesquisa de mutação do gene ABL e troca de TKI. Paciente segue em acompanhamento ambulatorial. **Conclusão:** A LMC é uma doença de evolução insidiosa, geralmente com sintomas inespecíficos ao diagnóstico. A síndrome de leucostase frequentemente surge na hiperleucocitose, com implicações prognósticas significativas. Os órgãos geralmente mais acometidos incluem pulmão e SNC, o que exige um manejo rápido e agressivo, visando a contornar a alta taxa de mortalidade precoce.

425. VALIDAÇÃO DOS EFEITOS ANTINEOPLÁSICOS DO INIBIDOR FARMACOLÓGICO DE IGF1R-IRS1/2, NT157, EM LINHAGEM CELULAR SET2 E CÉLULAS PRIMÁRIAS DE PACIENTES COM POLICITEMIA VERA

Fenerich BA^a, Machado-Neto JA^a, Alves APR^a, Fernandes JC^a, Scopim-Ribeiro R^a, Campos PM^b, Scheucher PS^a, Rego EM^a, Traina F^a

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

^b Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT Sangue), Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivos: A identificação da relevância da proteína IRS2 no fenótipo das células JAK2^{V617F} e a participação de IGF1 na patogênese das neoplasias mieloproliferativas (NMP) sustentam a hipótese de que o eixo IGF1R/IRS representa um alvo de inibição com grande potencial terapêutico em NMP JAK2^{V617F}. Em trabalho anterior, nosso grupo descreveu os efeitos antineoplásicos de NT157, um inibidor de IRS1/2, em células HEL JAK2^{V617F}. Para confirmação dos resultados, se faz necessária a expansão do estudo em diferentes modelos de NMP JAK2^{V617F}. O presente trabalho teve como objetivo validar os efeitos do tratamento com NT157, isolado e combinado com ruxolitinibe, em linhagem celular SET2 JAK2^{V617F} e em células pri-

márias de pacientes com policitemia vera (PV). **Material e métodos:** Células SET2 JAK2^{V617F} foram tratadas ou não com NT157 (0,2; 0,4; 0,8; 1,6 e 3,2 µM) por 24, 48 e/ou 72 horas. Para o tratamento combinado, foram utilizados ruxolitinibe 0,3 µM e/ou NT157 1,6 ou 3,2 µM por 48 horas. Após o tratamento, as células foram submetidas a avaliação de viabilidade celular e apoptose. Células primárias de pacientes com PV foram submetidas ao tratamento com NT157 e avaliação de formação espontânea de colônias eritroides. A análise estatística foi realizada por meio do teste ANOVA. **Resultados e discussão:** Em células SET2, o tratamento com NT157 reduziu a viabilidade celular na dose de 3,2 µM para todos os tempos de exposição à droga ($p \leq 0,05$). NT157 induziu o aumento de apoptose nas doses de 1,6 e 3,2 µM ($p < 0,001$). A porcentagem de células apoptóticas para controle, NT157 1,6 e 3,2 µM foi de 12, 35 e 39% para 24 horas de tratamento; 11, 36 e 42% para 48 horas; 22, 28 e 54% para 72 horas. O tratamento combinado não apresentou efeito potencializador com relação às monoterapias. Quando se avaliou o efeito das drogas isoladamente na viabilidade celular, ruxolitinibe apresentou maior efeito em comparação com o NT157, sendo que o efeito observado nas doses combinadas foi semelhante ao provocado por ruxolitinibe. Com relação à indução de apoptose, a combinação das drogas aumentou o número de células apoptóticas em relação à monoterapia com ruxolitinibe ($p < 0,0001$), e o efeito observado foi semelhante ao induzido pelo NT157 isoladamente. Esses resultados sugerem que o ruxolitinibe apresenta maior efeito citostático, ao passo que o NT157 apresenta maior efeito citotóxico. Em células primárias de pacientes com PV, NT157 reduziu a formação espontânea de colônias eritroides em todas as amostras testadas, com redução de 49% (paciente #1), 12% (paciente #2) e 23% (paciente #3); a média de redução para os três pacientes foi de 29%. **Conclusões:** Os resultados obtidos em células SET2 corroboram os achados em células HEL. No entanto, NT157 induziu efeitos antineoplásicos em SET2 apenas nas doses mais altas, indicando que SET2 é menos sensível ao composto que as células HEL. O tratamento com NT157 também se mostrou eficiente na redução da proliferação anormal da linhagem eritroide em amostras de policitemia vera. Em suma, a inibição farmacológica de IRS1/2 apresentou efeitos antineoplásicos significativos em modelos de linhagens celulares e amostras primárias de pacientes com PV, indicando que o composto NT157 emerge como uma possível alternativa terapêutica em NMP JAK2^{V617F}. **Apoio:** FAPESP e CNPq.

426. INIBIÇÃO DA AUTOFAGIA POTENCIALIZA A APOPTOSE INDUZIDA POR RUXOLITINIBE EM CÉLULAS JAK2V617F

Machado-Neto JA, Coelho-Silva JL, Scheucher PS, Rego EM, Traina F

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: Autofagia é um processo celular paradoxal que atua tanto na sobrevivência como na morte das células tumorais. A ativação da sinalização JAK2/STAT participa da patogênese de neoplasias mieloproliferativas (NMP). O ruxolitinibe, um inibidor seletivo de JAK1/2, apresenta alguns benefícios clínicos, mas não leva à remissão completa e não consegue eliminar o clone maligno em NMP. Considerando que a autofagia está envolvida na sobrevivência celular e na resistência a fármacos em neoplasias hematológicas e que a proteína mutante JAK2^{V617F} pode mimetizar o sinal de fatores de crescimento constitutivamente ativados, o objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da monoterapia com ruxolitinibe e em combinação com inibidores farmacológicos de autofagia em células JAK2^{V617F}. **Materiais e métodos:** A linhagem celular SET2 JAK2^{V617F} foi tratada com ruxolitinibe (100, 300 ou 1000 nM). Ruxolitinibe (300 nM) e inibidores de autofagia (3-metiladenina [1 mM], bafilomicina A1 [10 nM] e cloroquina [20 µM]) foram utilizados em monoterapia ou em combinação. A expressão e ativação de proteínas foram avaliadas por Western blot, a expressão de genes por qPCR, a autofagia por marcação com lanterna de acridina e expressão de LC3B1/II, apoptose por marcação com anexina V/PI e clivagem de caspase 3. Para as análises estatísticas, teste de ANOVA e pós-teste de Bonferroni foram utilizados. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** O tratamento com ruxolitinibe promoveu um acúmulo de organelas vesiculares ácidas (OVA) e consumo de LC3B1/II, caracterizando a indução de autofagia. A expressão de RNAm de BCL2 foi reduzida, ao passo que a expressão de RNAm de BECN1 (beclin 1) permaneceu estável após o tratamento com ruxolitinibe. Consequentemente, a razão de BECN1 /BCL2 foi aumentada pelo tratamento com ruxolitinibe (300 e 1000 nM; $p < 0,05$), corroborando a indução de autofagia. Nas células SET2, o tratamento com ruxolitinibe

reduziu a ativação/expressão de reguladores negativos da autofagia, de maneira dose-dependente, incluindo STAT3^{T705}, STAT5^{Y694}, mTOR^{S2448}, p70S6K^{T421/S424}, 4EBP1^{T70} e BCL2. Todos os inibidores farmacológicos de autofagia testados foram capazes de suprimir significativamente a autofagia induzida por ruxolitinibe, sendo a bafilomicina A1 (redução de 89%) e a cloroquina (redução de 70%) mais eficientes que a 3-metiladenina (redução de 10%) ($p < 0,05$). A inibição da autofagia aumentou significativamente a apoptose induzida por ruxolitinibe em células SET2 ($p < 0,05$). As proporções de apoptose foram 19%, 39%, 22% e 49% para controle, ruxolitinibe, 3-metiladenina e ruxolitinibe+3-metiladenina; 20%, 41%, 24% e 55% para controle, ruxolitinibe, bafilomicina A1 e ruxolitinibe+baflomicina A1; e 19%, 42%, 26% e 69% para controle, ruxolitinibe, cloroquina e ruxolitinib + cloroquina, respectivamente. **Discussão e conclusão:** O ruxolitinibe induz autofagia em células SET2, o que representa um potencial mecanismo de resistência à apoptose. Os eixos mTOR/p70S6K/4EBP1 e STAT/BCL2 foram identificados como envolvidos na autofagia induzida por ruxolitinibe. Nossos resultados indicam que a combinação de ruxolitinibe com inibidores farmacológicos da autofagia pode ser uma estratégia promissora para aumentar a indução da apoptose em células JAK2V617F, especialmente a cloroquina. Apoio FAPESP e CNPq.

427. METFORMINA REDUZ A CARGA TUMORAL E A ESPLENOMEGALIA EM MODELOS MURINOS JAK2V617F

Machado-Neto JA, Scopim-Ribeiro R, Coelho-Silva JL, Fenerich BA, Fernandes JC, Alves APNR, Scheucher PS, Pontes LLF, Rego EM, Traina F

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: A mutação recorrente de ganho de função, JAK2^{V617F}, confere proliferação independente de fatores de crescimento para células hematopoéticas e é um dos principais contribuintes para a patogênese das neoplasias mieloproliferativas (NMP). A metformina é uma biguanida amplamente prescrita para o tratamento de diabetes tipo II e síndromes metabólicas. Nos últimos anos, modelos pré-clínicos forneceram evidências da potencial atividade antineoplásica da metformina. Resultados anteriores do nosso grupo de pesquisa indicam que a metformina reduz a viabilidade, a proliferação, clonogenicidade e a ativação de JAK2/STAT em modelos celulares JAK2^{V617F} e a formação espontânea de colônias eritroides em células primárias de pacientes com policitemia vera. Diante do exposto, o presente trabalho teve como objetivo investigar os efeitos do tratamento com metformina na formação de tumores induzidos por células Ba/F3 JAK2^{V617F} em camundongos NSG e no fenótipo de camundongos knockin para mutação JAK2^{V617F}. **Métodos:** Para a formação de tumores, os grupos experimentais consistiram em camundongos NSG, que receberam uma injeção subcutânea dorsal de células 2×10^6 Ba/F3 JAK2^{V617F} e tratados diariamente por via intraperitoneal com veículo (PBS, $n = 9$) ou metformina (125 mg/kg, $n = 9$). O volume tumoral (V) foi obtido utilizando a fórmula ($V = W^2 \times L \times 0,52$), onde W e L são os diâmetros menores e maiores, respectivamente. Para NMP, 5×10^6 células da medula óssea dos camundongos knockin para mutação JAK2^{V617F} foram transplantadas em camundongos Pepboy letalmente irradiados. Os camundongos foram randomizados e tratados diariamente por injeção intraperitoneal de veículo (PBS, $n = 4$) ou metformina (125 mg/kg, $n = 5$) durante 6 semanas. Os progenitores eritroides no baço foram avaliados por marcadores CD71 e Ter119. Os experimentos foram aprovados pelo CEUA. Os testes de Mann-Whitney ou de ANOVA com o pós-teste de Bonferroni foram utilizados. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado como significativo. **Resultados:** O tratamento com metformina (125 mg/kg/dia) foi capaz de reduzir significativamente a carga tumoral após 13 dias de tratamento em camundongos NSG inoculados com Ba/F3 JAK2^{V617F}. Ao final do tratamento, a média $\pm$ DP do volume do tumor para camundongos tratados com veículo e com metformina foi de $1120,7 \pm 289,1$ mm³ e $510,3 \pm 244,4$ mm³, respectivamente ($p < 0,001$). Um segundo experimento independente apresentou resultados similares (veículo [$n = 5$]: $1307,7 \pm 511,9$ mm³ e metformina [$n = 5$]: $725,1 \pm 380,6$ mm³; $p < 0,01$). Nos camundongos com NMP induzidos pelo transplante com células knockin para mutação JAK2^{V617F}, o tratamento com metformina foi bem tolerado, reduziu a esplenomegalia ($p = 0,02$) e melhorou a arquitetura esplênica. Os progenitores eritroides no baço e na medula óssea não diferiram entre os grupos ($p > 0,05$), mas os menores baços apresentaram as menores porcentagens de progenitores eritroides. A hemoglobina e o hematócrito não foram modulados pelo tratamento com metformina. **Discussão e conclusão:** O tratamento com metformina a uma dose de 125 mg/kg/dia reduz a carga tumo-

ral em aloenxerto de células Ba/F3 JAK2^{V617F} em camundongos NSG e a esplenomegalia em camundongos com NMP induzidos pelo transplante com células knockin para mutação JAK2^{V617F}. Nossos resultados fornecem novas informações sobre a atuação de metformina em modelos pré-clínicos da NMP. **Apoio:** FAPESP e CNPq.

428. EVOLUÇÃO DO LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR DE UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA DO NORTE DO BRASIL.

Vieira PCM^a, Seabra AD^b, Pontes TB^b, Junior FARM^b, Peres PVG^b, Correa NMP^b, Lucio LKO^b, Berg AVVD^b, Carneiro TX^b, Burbano RR^b

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Avaliar a evolução do Laboratório de Biologia Molecular (LABMOL) do Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, Pará, na realização de exames desde a sua implantação em janeiro de 2016 até julho de 2017. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo quantitativo, descritivo e retrospectivo, realizado a partir da análise do banco de dados do LABMOL. Os exames realizados pelo LABMOL são: PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) qualitativo e quantitativo para a fusão BCR-ABL; cariótipo para detecção de aberrações cromossômicas estruturais e numéricas; e FISH (Hibridização *In Situ* Fluorescente) para as fusões BCR-ABL, PML-RAR α , 11:14, 14:18, para os genes TP53 e ATM e para as regiões 13q14, 13q34 e 12cep. **Resultados:** Um total de 487 exames foram realizados no LABMOL. Com relação aos testes moleculares, em 2016, um total de 158 testes foram realizados (98 PCRs quantitativos e 60 PCRs qualitativos) com uma média mensal de 13,17, ao passo que, somente no primeiro semestre de 2017, foram realizados 261 testes (198 PCRs quantitativos e 63 PCRs qualitativos), com uma média mensal de 43,5, o que corresponde a um aumento de 3,3 vezes. Com relação aos testes citogenéticos, a partir do segundo semestre de 2016, foram realizados dez testes (cinco FISHs e cinco cariótipos), com uma média mensal de 1,67. Já no primeiro semestre de 2017, 81 testes (29 FISHs e 52 cariótipos) foram realizados, com uma média mensal de 13,5, correspondendo a um aumento de 8,1 vezes. **Discussão:** O estudo das alterações moleculares e cromossômicas é importante não somente por auxiliar no diagnóstico, mas também na classificação, prognóstico, orientação e monitoração terapêutica do paciente leucêmico. O LABMOL foi inaugurado em janeiro de 2016 no HOL, um hospital de referência oncológica no Norte do Brasil. Esse laboratório é de extrema importância na assistência oncológica e, atualmente, é o único na região a fornecer análises de biomarcadores tumorais validados por sociedades científicas. O laboratório representa um grande avanço no tratamento oncológico por meio da medicina personalizada, que permite o direcionamento clínico e o tratamento quimioterápico específico para cada paciente. Inicialmente, o LABMOL realizava somente os testes moleculares referentes à fusão BCR-ABL, o qualitativo, que determina a presença ou ausência dessa fusão utilizada para fins de diagnóstico, e o quantitativo, que determina sua quantificação de acordo com a escala internacional e permite mensurar a resposta molecular de cada paciente. Somente a partir do segundo semestre de 2016 os testes citogenéticos FISH e cariótipo foram implementados. Desde a sua implantação, o LABMOL progrediu na realização desses testes, dando um suporte maior à equipe médica da clínica de hematologia, levando a uma abordagem assistencial aos pacientes. Por meio deste estudo, foi possível constatar um aumento da atuação do LABMOL, que teve uma média mensal de exames moleculares 2,5 vezes maior e 5,8 vezes maior para os testes citogenéticos. **Conclusão:** A implementação e o constante crescimento do LABMOL representam um grande avanço na abordagem clínica-terapêutica dos pacientes atendidos pelo serviço, visto que proporcionam melhor direcionamento clínico, influenciando diretamente a diminuição do tempo de internação do paciente, a melhor administração da quimioterapia e a melhora do acompanhamento dos pacientes com neoplasias hematológicas.

429. A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DE ALVOS INTRACELULARES DA VIA DE SINALIZAÇÃO IGF1R REDUZ A VIABILIDADE DE CÉLULAS BA/F3 JAK2V617F

Fernandes JC, Machado-Neto JA, Fenerich BA, Coelho-Silva JL, Alves APR, Scopim-Ribeiro R, Scheucher PS, Figueiredo-Pontes LL, Rego EM, Traina F

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivos: A via de sinalização IGF1R/IRS foi recentemente indicada como um alvo potencial em neoplasias mieloproliferativas (NMP). A inibição de IGF1R, com o inibidor NVP-AEW54, foi capaz de reverter o fenótipo maligno em um modelo murino de trombocitemia essencial knockin para JAK2^{V617F}. IRS2 associa-se com JAK2^{V617F}, e o inibidor farmacológico de IGF1R-IRS1/2, NT157, apresentou efeitos antineoplásicos em células HEL e células primárias JAK2^{V617F}. Entretanto, a melhor estratégia farmacológica para a inibição da via IGF1R e suas consequências moleculares ainda permanece indeterminada. NVP-AEW541 foi capaz de inibir a sinalização induzida não apenas por IGF1R, mas também por FLT3 e KIT em LMA, indicando baixa seletividade do composto. OSI-906 é um inibidor altamente seletivo para IGF1R e IR, mas ainda não testado em NMP. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é investigar e comparar os efeitos de três inibidores farmacológicos de IGF1R em células Ba/F3 JAK2^{V617F} e Ba/F3 JAK2^{WT}. **Métodos:** Células Ba/F3 foram cultivadas na presença ou não de meio condicionado Wehi-3B (rico em IL-3), e os efeitos dos inibidores farmacológicos de IGF1R na viabilidade celular (MTT), apoptose (anexina V/PI e caspase 3), proliferação celular (Ki-67) e expressão/ativação proteica (Western blot) foram avaliados. Células foram submetidas à inibição farmacológica de IGF1R utilizando NT157 (0,2, 0,4, 0,8, 1,6 e 3,2 μ M), OSI-906 (2,5, 5, 10, 20 e 40 μ M) e NVP-AEW541 (2, 4, 6, 8 e 10 μ M) por 24, 48 e 72 horas. Os testes t-Student ou Mann-Whitney foram aplicados. **Resultados e discussão:** Em células Ba/F3 JAK2^{V617F}, diferentes efeitos dos três inibidores farmacológicos foram observados, independentemente da presença ou não de IL3. NT157, a partir da dose $\geq$ 0,4 μ M, por 48 e 72 horas, significativamente reduziu a viabilidade e a proliferação celular e induziu apoptose (aumento de células positivas para anexina V e clivagem de caspase 3) ($p < 0.05$). NT157 reduziu a expressão/ativação proteica de IRS1/2^{Y612}, IGF1R^{Y1135}, STAT3^{Y705}, STAT5^{Y694}, AKT1/2/3^{S473}, 4EBP1^{T70}, e P70S6K^{T421/S424} e aumentou a fosforilação de ERK1/2^{T185/Y187}. O tratamento com OSI-906 reduziu a viabilidade e a proliferação celular e induziu apoptose apenas com uma alta dose (40 μ M) ($p < 0.05$). OSI-906 reduziu a expressão/ativação proteica de IRS1/2, IGF1R, AKT1/2/3 e P70S6K, aumentou a fosforilação de ERK1/2, STAT3 e caspase 3 clivada, mas não modulou STAT5. O tratamento com NVP-AEW541 reduziu a viabilidade celular e aumentou a apoptose a partir da dose $\geq$ 2 μ M em todos os tempos de tratamento ($p < 0,05$), favorecendo a baixa seletividade do composto. Em células Ba/F3 JAK2^{WT}, todos os inibidores de IGF1R foram capazes de prevenir o crescimento induzido pelos fatores de crescimento, indicando que esses inibidores farmacológicos atuam em proteínas-chave potencialmente envolvidas na sinalização de IL-3. **Conclusão:** Inibidores farmacológicos de IGF1R apresentam efeitos antineoplásicos em modelo de NMP JAK2^{V617F}, porém a seletividade de cada inibidor afeta diferentemente as vias de sinalização intracelulares e o fenótipo da célula. Em suma, o uso de inibidores farmacológicos de alvos intracelulares, como IRS1/2, ao invés da inibição direta dos receptores, como IGF1R, pode ser mais eficiente em induzir mudanças moleculares intracelulares e reverter o fenótipo de NMP JAK2^{V617F}. **Apoio:** FAPESP e CNPq.

430. EXPRESSION PATTERN AND TARGET PREDICTION OF MIR-155 ON CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Rocha VG, Bonecker S, Renault IZ

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Introduction: As possible biomarkers, miRNAs have a strong participation on cancer studies. Their expression pattern may lead to a better comprehension of the mechanisms of the pathology. Chronic myeloid leukemia (LMC) is characterized by an excessive proliferation of the myeloid lineage, caused by a chromosomal translocation that generates the fusion gene BCR-ABL, which leads to the choice of the miR-155, as it has been validated experimentally to be related to myelopoiesis regulation. **Objective:** To correlate the expression patterns of the miRNA in different groups of patients and with the expression of possible target genes. **Patients and methods:** One hundred patients, divided in four groups (responsive, responsive after transplantation, unresponsive and recently diagnosed) were assessed by the method of Comparative CT on qRT-PCR, using the endogenous sno RNU48, which was chosen after stability assays measured by the softwares GeNorm and NormFinder. Analysis *in silico* were made to establish genes related to the disease's pathways and the miRNA, which are to be further analysed through qRT-PCR. **Results and discussion:** Our results showed overexpression ($p < 0.0001$) of 1 log in both recently diagnosed and unresponsive groups. Analysis using lineage cells as control showed slightly smaller

overexpression ($p > 0.0001$). A significant difference between the responsive and responsive after transplantation groups was observed, suggesting a predictive relation that may be used for treatment decisions. **Conclusion:** As opposed to the literature, which uses lineage cells of LMC (K562) to assess miRNA expression, we used blood from patients and donors as samples and controls, which may explain our findings on overexpression – that being a particularity of the lineage microenvironment that biased the analysis. As our next step is the analysis of the expression of genes related to the disease's pathways, we intend to show a relation between the overexpression and the role of these genes in the unresponsive group, leading to a better comprehension of the mechanisms of resistance.

431. PRESENÇA DA MUTAÇÃO JAK 2 EM PACIENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS E SUA RELAÇÃO COM EVENTOS TROMBÓTICOS.

Fiscina LS, Andrade J, Araújo N, Caires T, Crusó E, Pinna C, Vignal C, Bomfim G

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: As neoplasias mieloproliferativas crônicas (NMP) são um grupo de doenças hematopoiéticas clonais caracterizadas por produção excessiva de células diferenciadas, com função preservada. As complicações trombóticas são frequentemente descritas nesses pacientes. A mutação do gene JAK2 gera descontrolo da proliferação celular e pode ser encontrada em cerca de 70% das NMP, sendo mais comum na policitemia vera (95%), seguida da trombocitemia essencial (até 60%) e mielofibrose (até 50%). Estudos recentes têm desenvolvido escores prognósticos para eventos trombóticos nesses pacientes, e a positividade para mutação de JAK2 é um fator de risco independente. **Objetivos:** Avaliar a prevalência da mutação JAK2 em pacientes com neoplasias mieloproliferativas crônicas e sua relação com ocorrência de eventos trombóticos. **Métodos:** Análise retrospectiva de prontuários do Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas do HC-UFBA de 2000 a 2017. Avaliado o status mutacional do gene JAK2 e a presença/ausência de eventos trombóticos. **Resultados:** Foram avaliados 91 pacientes, 63 com diagnóstico de TE (69%), 17 de PV (19%) e 11 (12%) de MF. A pesquisa de mutação JAK2 foi feita em 61 pacientes (67%), sendo positiva em 59% dos casos. Dos 63 pacientes com diagnóstico de TE, 60% realizaram a pesquisa da mutação, sendo 18 (47%) positivos. Dos 17 pacientes com PV, 13 realizaram a pesquisa de mutação (76%), sendo todos positivos (100%). Dos 11 pacientes com MF, 10 (91%) realizaram a pesquisa de mutação, sendo positiva em cinco casos (50%). Trombose foi observada em 22 pacientes (24%) do total de casos, sendo 11 do grupo JAK2 positivo, três casos JAK2 negativo e oito pacientes do grupo que não realizou a pesquisa. O teste binominal para pacientes com NMP não demonstrou significância para correlação TVP e JAK2+ ($p = 0,09$) bilateral. Entretanto, a correlação de TVP e JAK2+ nos pacientes com TE foi significativa ($p = 0,04$) bilateral. Dos 13 pacientes com PV testados para JAK2, apenas um apresentou episódio de TVP. Da mesma forma, dos dez casos com MF testados para JAK2, apenas um caso apresentou TVP. **Discussão:** Apesar da pesquisa de mutação do gene JAK2 não estar disponível no serviço público de saúde, 2/3 dos nossos pacientes realizaram esse exame. A prevalência da mutação JAK2 identificada nos grupos foi compatível com a identificada na literatura. A mutação JAK2 foi positiva em 50% dos casos que cursaram com trombose, notadamente no subgrupo da TE. Evidenciamos relação significativa entre eventos trombóticos e status mutacional da JAK2 no grupo TE, corroborando os dados presentes na literatura.

432. QUILOTÓRAX – RARO EVENTO ADVERSO EM PACIENTE EM USO DE DASATINIBE

Araujo NC, Fiscina LS, Pereira CCA, Andrade J, Pina C, Crusó E, Vignal CV, Caires TCNL, Arruda GB

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) teve seu prognóstico completamente modificado após o advento dos inibidores de tirosina-quinase (ITKs), que permitiram altas taxas de remissão. Entretanto, como todos os fármacos, podem provocar alguns efeitos colaterais. Entre os eventos adversos relacionados ao seu uso estão: diarreia, dor abdominal, fadiga, cefaleia, edema periférico e rash cutâneo. O derrame pleural é descrito com o uso do dasatinibe entre 14-32% dos pacientes. Os fatores de risco descritos para o seu acometimento são: história de cardiopatia,

hipercolesterolemia, doença autoimune, rash cutâneo com uso de imatinibe ou dasatinibe e doses fracionadas de dasatinibe. O quilotórax é descrito com líquido pleural espesso e de aspecto leitoso, com níveis de triglicerídeos no líquido pleural > 110 . As neoplasias estão entre uma das possíveis etiologias do quilotórax, mas não há descrição da associação com LMC. A ocorrência de quilotórax em pacientes em uso de dasatinibe é rara, mas já documentada. **Objetivo:** Descrever a ocorrência de quilotórax em uma paciente em uso de dasatinibe em acompanhamento com o serviço de hematologia do Hospital Universitário Edgard Santos – UFBA. **Caso clínico:** ERL, sexo feminino, 29 anos, parda, com diagnóstico de LMC desde 2008. Iniciou imatinibe 400 mg/dia em fevereiro de 2009, obtendo remissão molecular maior. Devido a dores musculares, cefaleia e astenia refratários a medidas e redução de dose do imatinibe, necessitou de troca para dasatinibe 100 mg/d em junho de 2012. Seguiu em remissão molecular maior. Em abril de 2014, evoluiu com hipertrigliceridemia (triglicerídeos 307), sendo iniciado tratamento e orientadas alterações do hábito alimentar. Fez uso irregular e sem medidas dietéticas, apresentando aumento progressivo das taxas de colesterol e triglicerídeos. Em junho de 2017, evoluiu com queixa de dispnéia aos médios e pequenos esforços. Raio-x de tórax evidenciou derrame pleural, acometendo dois terços inferiores do hemitórax direito (grau 3). Foi suspenso dasatinibe e estudo de líquido pleural evidenciou transudato (critérios de Light) com predomínio linfocitário, triglicerídeos pleural de 174, glicemia 96, DHL 248 e proteínas totais de 3,2. Os valores séricos foram: triglicerídeos 669, DHL 370 e proteínas totais de 6,1. Citologia oncótica e biópsia pleural negativas para neoplasia. Ecocardiograma evidenciou insuficiência tricúspide discreta com hipertensão arterial pulmonar leve; PSAP 41 mmHg. Paciente não possuía ecocardiograma prévio para comparação. Mantida sem dasatinibe e em uso de ciprofibrato. Em reavaliação após 30 dias, seu raio x de tórax já não apresentava derrame pleural. Reintroduziu dasatinibe na dose de 60 mg/dia, com nova avaliação mantendo radiografias de tórax sem evidência de derrame pleural e triglicerídeo sérico de 332. **Conclusão:** O derrame pleural é um evento adverso comumente descrito em pacientes em uso de dasatinibe. Porém, o quilotórax é evento raro com descrição de quatro casos na literatura em pesquisa no Pubmed. A remissão do quilotórax com a suspensão do dasatinibe e a ausência de outras etiologias para o caso corroboram a relação entre quilotórax e dasatinibe.

433. AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICO-HEMATOLÓGICAS DE PACIENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

Araujo NC, Vignal C, Fiscina LS, Caires TCNL, Andrade J, Pinna C, Crusó E, Arruda GB

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: As neoplasias mieloproliferativas crônicas são caracterizadas pela presença de mutações que estimulam células-tronco hematopoiéticas clonais, com proliferação aumentada de uma ou mais séries mieloides. São descritas três mutações principais: JAK2, CALR e MPL. A policitemia vera é a neoplasia mieloproliferativa mais comum e pode ter aumento na eritropoiese, granulopoiese e trombopoiese. A trombocitemia essencial tem incidência menor que a PV, é mais prevalente no sexo feminino e seu diagnóstico é feito por exclusão, já que trombocitose isolada poder ser manifestação inicial tanto da PV quanto da MF. A mielofibrose primária é a mais rara e mais difícil de definir das três entidades devido ao mimetismo fenotípico com diversas doenças. Costuma ocorrer a partir da 6ª década de vida e há a substituição da medula óssea por tecido fibroso. **Objetivo:** Avaliar as características demográficas e clínico-hematológicas em pacientes com diagnóstico de neoplasia mieloproliferativa crônica (policitemia vera, trombocitose essencial e mielofibrose) acompanhados no ambulatório de doenças mieloproliferativas do Hospital Universitário Professor Edgard Santos – UFBA. **Métodos:** Trata-se de análise retrospectiva de 91 prontuários de pacientes com doenças mieloproliferativas crônicas acompanhados no ambulatório do Hospital Universitário Professor Edgard Santos – UFBA no período de 2005 a 2017. Os dados avaliados foram: idade no diagnóstico, presença de eventos trombóticos, parâmetros do hemograma no momento do diagnóstico, cariótipo e presença de mutações JAK2, BCR-ABL e CALR. **Resultados:** A amostra foi composta por 91 pacientes com neoplasias mieloproliferativas, dos quais 63 (69%) tinham diagnóstico de TE, sendo 16 (25%) do sexo masculino e 47 (75%) do sexo feminino. Dezesete pacientes (18%) possuíam PV, oito do sexo masculino (47%) e nove do sexo feminino (53%), e dez pacientes possuíam MF (11%), com três do sexo masculino (30%) e sete do

sexo feminino (70%). A idade no diagnóstico na TE variou entre 15 e 87 anos, com mediana de 59 anos. Na PV, os índices foram de 30 a 84 anos, com mediana de 65 anos. Por fim, na MF, os limites de idade estavam entre 37 e 81 anos, com mediana de 67 anos. Dos 91 pacientes, 22 apresentavam história de trombose no diagnóstico (24%), ao passo que 69 não possuíam (76%). Quanto ao hemograma no diagnóstico, na TE, a mediana da hemoglobina foi de 13,5, contra 18 na PV e 8,6 na TE. A mediana do leucograma foi de 8400, 14.700 e 7200 na TE, PV e MF, respectivamente. A mediana da plaquetometria era de 875.000 na TE, 639.000 na PV e de 187.000 na MF. O cariótipo foi realizado em 33 pacientes, dos quais 28 eram normais (84%), quatro possuíam alterações (13%), e um foi inconclusivo (3%). A mutação do JAK2 foi realizada em 61 pacientes, estando presente em 36 (80%) e ausente em 25 (20%). Vinte e sete pacientes realizaram PCR para BCR-ABL, negativo em 85% e positivo em 15%. Por fim, a mutação da CALR foi realizada apenas em dois pacientes, sendo positiva em um e negativa em um. **Conclusão:** É descrito na literatura que a PV é a mais comum das neoplasias mieloides, porém, em nossa amostra, o número de pacientes com TE foi maior (18% versus 69%). A mediana da idade no diagnóstico dos pacientes com PV encontrada no nosso estudo foi maior que a relatada (59 e 65 anos, respectivamente), já com relação à TE e MF foram bastante semelhantes.

434. AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E VALORES HEMATIMÉTRICOS DE PACIENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS NO DIAGNÓSTICO

Caires T, Andrade J, Araújo N, Bonfim G, Crusoe E, Fiscina L, Pinna C, Vignal C

Hospital das Clínicas, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: As doenças mieloproliferativas constituem um grupo heterogêneo de patologias, originadas na célula progenitora hematopoética totipotente, com produção excessiva de um ou mais elementos sanguíneos sem displasia significativa e com tendência para hematopoiese extramedular, mielofibrose e transformação em leucemia aguda. **Objetivo:** Avaliar a apresentação clínica e os dados de hemograma no diagnóstico dos pacientes com Neoplasias Mieloproliferativas Crônicas (NMPC) acompanhados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal da Bahia. **Métodos:** Análise retrospectiva de prontuário de 91 pacientes no período de 2000 a 2017. Foram analisados os seguintes dados clínicos no diagnóstico: eritromelalgia, cianose periférica, cefaleia, tontura, edema, parestesias, sintomas constitucionais (febre, perda de peso e sudorese), prurido, trombose e visceromegalias. Foram analisados os valores de hemoglobina (Hb), hematócrito (Ht), leucometria global (Leuc) e número de plaquetas (Plaq). Os dados foram avaliados em conjunto e separadamente de acordo com o diagnóstico do paciente (TE, PV, MF). **Resultados:** Avaliados 91 pacientes, sendo 63 (69%) com diagnóstico de TE, 17 (19%) com diagnóstico de PV e 11 (12%) com MF. O sintoma mais prevalente ao diagnóstico foi parestesia (11% no total), referido por cinco pacientes com TE (8%), quatro com PV (23%) e um com MF (9%). Dor e esplenomegalia também apresentaram frequências relevantes (10% e 8% respectivamente), sendo mais prevalentes nos pacientes com PV e TE. Nove (10%) dos pacientes eram assintomáticos no diagnóstico. Os dados hematimétricos foram avaliados de acordo com a doença de base. Nos pacientes com PV, a mediana de Hb foi de 18 g/dL, a do hematócrito de 57,2%, a leucometria de 11.000/mm³ e a de plaquetas de 656.000/mm³. No grupo de pacientes com TE, a mediana de Hb foi de 13,7, a do hematócrito de 40,5, a leucometria de 10.840 e a de plaquetas de 859.000, e, nos pacientes com MF, a mediana de Hb foi de 8,6, a do hematócrito de 30,2, a leucometria de 7200 e a de plaquetas de 187.000. **Discussão:** Observamos que os pacientes com NMPC podem apresentar uma ampla variedade de sintomas ao diagnóstico, o que corrobora os dados da literatura. Entretanto, os estudos mostram uma porcentagem maior de pacientes assintomáticos no diagnóstico de PV e TE, diferentemente do que foi observado em nossa população. Já na MF, o achado de esplenomegalia foi semelhante à literatura. Nossos dados podem sugerir um atraso no diagnóstico das NMPC, principalmente nos casos de PV e TE. Com relação aos dados do hemograma, os valores de mediana de Hb, Ht e plaquetas, respectivamente, são condizentes com os critérios diagnósticos de PV e TE. A mediana da leucometria global em MF diverge do seu critério menor. **Conclusão:** Na maioria dos casos de NMPC, especialmente nos casos de PV e TE, nossos pacientes encontravam-se sintomáticos no diagnóstico e com hemograma evidenciando valores de Hb ou plaquetas acima dos valores normais,

chamando atenção para a importância do conhecimento dessas patologias pelos médicos em geral para que o encaminhamento precoce ao hematologista permita o diagnóstico etiológico e o tratamento precoce.

435. THE APOPTOSIS-INDUCING EFFECT OF L-AMINO ACID OXIDASE ISOLATED FROM BOTHROPS MOOJENI SNAKE VENOM (BMOOLAAO-I) IN BCR-ABL POSITIVE CELLS

Burin SM, Berzoti-Coelho MG, Cominal JG, Cacemiro MC, Benati RB, Sampaio SV, Castro FA

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

Background: Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disease characterized by the Bcr-Abl oncoprotein expression with constitutive tyrosine kinase (TK) activity. This oncoprotein is responsible for neoplastic features including apoptosis resistance, being a target of tyrosine kinase inhibitors (TKI) therapies, such as imatinib mesylate (IM), dasatinib and nilotinib. Despite the TKI effectiveness, patients in advanced phases usually present resistance to TKI therapy. Thus, our group has been investigating new drugs with antitumor potential against CML such as the L-amino acid oxidases (LAAO), which are enzymes (toxins) isolated from snake venom. Studies have been reporting the cytotoxic and apoptosis induction effects of LAAO, which are associated with the hydrogen peroxide (H₂O₂) released in the enzymatic reaction. **Aim:** Here, we evaluated the cytotoxic and apoptotic effects of LAAO from *Bothrops moojeni* snake venom (BmooolAAO-I) in HL-60 (Bcr-Abl negative cell line) and HL-60.Bcr-Abl (Bcr-Abl positive cell line) cells. **Methods:** To evaluate the cytotoxic effect (performed by MTT method), the cells were treated with BmooolAAO-I in different concentrations for 24 hours, within the range of 0.000765 to 0.392 µg/mL. The cells were also treated in the presence of catalase (100 to 400 µg/mL). The IC₅₀ values were calculated using the Calcsyn 2.1 software. To perform the apoptosis assays, HL-60 and HL-60.Bcr-Abl cells were treated with BmooolAAO-I at the respective concentrations (µg/mL): 0.00307; 0.00615; 0.01225; 0.0245 and 0.038 (IC₅₀ for HL-60) and 0.01225; 0.0245; 0.049; 0.098 and 0.192 (IC₅₀ for HL-60.Bcr-Abl) for 24 hours. Etoposide (VP-16) 25 mM was used as cell death control. Apoptosis was quantified by Annexin V-FITC/PI (Propidium iodide) and Hypotonic Fluorescent Solution (HFS) methods, using flow cytometer. Western blot was performed to detect caspases 8, 9 and PARP expressions. **Results:** The BmooolAAO-I decreased the viability of 20-90% in HL-60 (0.00615 to 0.392 µg/mL) and 30-70% in HL-60.Bcr-Abl (0.049 to 0.392 µg/mL). In both cell lines, the cellular viability remained between 75-100% after treatment with catalase (200 to 400 µg/mL), indicating the H₂O₂ association with BmooolAAO-I effects. The apoptosis assays showed that there was an increase in the Annexin⁺/PI⁺ percentage (24-43%) in the concentrations of 0.0245 to 0.038 µg/mL in HL-60. In HL-60.Bcr-Abl, there was no increase in Annexin⁺/PI⁺ percentages, but an increase of 38-75% (0.049 to 0.192 µg/mL) was observed in Annexin⁺/PI⁺. In the same concentrations, the BmooolAAO-I increased the hypodiploid nuclei percentages (HFS method) in HL-60 (40-76%) and in HL-60.Bcr-Abl (34-60%). A decrease of pro-caspases 8, 9 and total PARP was also detected in both cell lines. In HL-60 we also observed the increase of cleaved caspase 8 and PARP. **Conclusions:** Our findings are relevant since they indicate that BmooolAAO-I presents cytotoxic and apoptotic effects against HL-60 and HL-60.Bcr-Abl cells, thus becoming a potential candidate for the development of new drugs to improve CML therapy. **Keywords:** Chronic myeloid leukemia; Apoptosis; Snake venoms, *Bothrops moojeni*; BmooolAAO-I. **Supported by:** FAPESP (grant numbers: 2011/23236-4 and 2015/25637-7).

436. HIPPO PATHWAY DEREGLATION IN MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Cacemiro MC^a, Cominal JG^a, Souto EX^b, Traina F^c, Pontes LLF^c, Simões BP^c, Castro FA^a

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

^b Hospital Estadual de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini, São Paulo, SP, Brazil

^c Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Background: The Hippo pathway, a tumor suppressor pathway, regulates the cell number by modulating cell proliferation, death and

differentiation. This pathway is composed by MST1/2, SAV1, LATS1/2, MOB1 and YAP/TAZ, and its deregulation has been related to the development of several cancer types. Thus, considering the important role of this signaling pathway in cell proliferation and the participation in the development of many cancers, we decided to investigate the relationship between the Hippo pathway and the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms (MPN), which are clonal disorders resulting from the transformation of hematopoietic stem cell (HSC) and comprise disorders like essential thrombocythemia (ET) polycythemia vera (PV) and primary myelofibrosis (PMF). The JAKV617F and CALR mutation are the major genetic events driving the phenotype and pathogenesis of these disorders. **Aims:** To quantify the MST1/2, SAV1, LATS1/2, MOB1 and YAP/TAZ gene expressions in MPN patients and controls (CTRL) and to evaluate the influence of JAK2V617F and CALR mutations in the Hippo pathway gene expression. **Subjects and methods:** Peripheral blood leukocytes were obtained from 36 PV patients (median age = 61 years; 16 men and 20 women), 36 ET patients (median age = 59 years; 10 men and 26 women), 24 PMF patients (median age = 64.5 years; 17 men and 7 women) and 60 CTRL subjects (median age = 55 years; 21 men and 39 women). The RNA was extracted by Trizol method and the cDNA were synthesized using High Capacity cDNA reverse transcription kit. The gene expression was assessed by real time PCR by using the TaqMan gene expression assays, and the results were expressed as relative units of expression. **Results:** In PV patients, we observed decreased levels of MST1 (median = 71.17; $p = 0.0072$), MST2 (median = 98.14; $p < 0.0001$) and LATS2 (median = 501.5; $p = 0.0295$) in comparison to CTRL (median = 139.0, median = 664.3 and median = 867.7, respectively). The JAK2V617F mutation did not affect the Hippo pathway gene expression in these patients. Regarding ET patients, we observed decreased levels of MST1 (median = 83.47; $p = 0.0147$), LATS1 (median = 172.8; $p = 0.0295$), LATS2 (median = 433.8; $p = 0.0090$) and SAV1 (median = 89.77; $p < 0.0001$), in comparison to CTRL (median = 139.0; median = 298.6; median = 867.7 and median = 736.8 respectively). In the same way, the JAK2V617F mutation did not affect the Hippo pathway gene expression; however, the CALR-positive patients presented increased levels of LATS1 (median = 291.37; $p = 0.0206$), MOB1B (median = 2,209.6; $p = 0.0037$), and SAV1 (median = 153.32; $p = 0.0037$) in comparison to the CALR-negative patients (median = 76.76; median = 670.33; median = 39.08; respectively). In the PMF patients, we observed decreased levels of SAV1 (median = 66.16; $p < 0.0001$) and TAZ (median = 107.4; $p = 0.0011$) in comparison to CTRL (median = 298.6; median = 229.1, respectively). In these patients, we also observed increased expression of MST1 (median = 112.26; $p = 0.0421$) in the JAK2V617F-mutated patients in comparison to non-mutated patients (median = 222.97). The CALR mutation is not associated with Hippo pathway gene expression in these patients. **Conclusion:** The deregulation of Hippo pathway gene expression in MPN patients may contribute to the MPN pathogenesis, since this signaling pathway participates in cell proliferation and death process. **Supported by:** FAPESP (2014/04234-9), CAPES.

437. LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÔNICA: RELATO DE CASO

Garibaldi PMM, Silva LT, Chahud F, Silva JLC, Goes AA, Cortopassi GM, Nogueira JH, Traina F, Palma L, Pontes LLF

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Neutrofílica Crônica (LNC) é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) rara, caracterizada por leucocitose neutrofílica madura, esplenomegalia e medula óssea (MO) hiperplásica com hiperplasia granulocítica. O diagnóstico diferencial com a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) se faz pela ausência do gene de fusão BCR-ABL1. Recentemente, mutações no gene que codifica o receptor do fator estimulante de colônias 3 (CSF3R), relacionado à diferenciação e proliferação dos granulócitos, foram associadas à doença. A revisão dos critérios diagnósticos da Organização Mundial de Saúde em 2016 associa a presença obrigatória da mutação do CSF3R aos critérios antigos: leucocitose $> 25 \times 10^9/L$, dos quais $> 80\%$ correspondem a neutrófilos e bastões; ausência de monocitose e disgranulopoiese; exclusão de outras NMP e exclusão dos rearranjos PDGFRA e PDGFRB. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 33 anos, previamente hígido, encaminhado em 2005 com história de leucocitose ($22 \times 10^9/L$ com 92% de neutrófilos). Apresentou astenia, dores em membros inferiores e perda de peso. O exame físico mostrou esplenome-

galia. As pesquisas do rearranjo BCR/ABL1 e da mutação JAK2V617F foram negativas. Estudo da MO com achado de hiperplasia celular (100%), hiperplasia granulocítica, relação M:E $> 10:1$, sem sinais de displasia, maturação preservada e ausência de plasmócitos monoclonais. Excluídas causas inflamatórias, infecciosas e malignidade, aventou-se hipótese de LNC. Com a piora da leucocitose e dos sintomas, foi iniciada hidroxiureia, levando ao controle da leucocitose e à resolução da esplenomegalia. Perdeu seguimento em 2014, com interrupção da medicação, retornando em 2017 com leucocitose: $71 \times 10^9/L$, história de esplenectomia e presença de lesões ulceradas em região tibial. Realizada biópsia da lesão com achado de vasculite nefrótica de pequenos vasos, secundária a LNC. Nesse momento, além das lesões cutâneas ativas, a leucocitose apresenta difícil controle, apesar da hidroxiureia. Nova avaliação da MO encontrou os mesmos achados. Cariótipo e pesquisas das mutações CSF3R, PDGFRA e PDGFRB estão sendo realizados. **Discussão:** A LNC tem um curso clínico heterogêneo com sobrevida variando de 6 meses a mais de 20 anos e probabilidade de progressão para leucemia aguda de 10-15% dos casos. Raramente acomete outros tecidos extramedulares. Há descrição de infiltração de neutrófilos no endotélio vascular, porém não há relatos de infiltração e lesões de pele. O tratamento da LNC é semelhante ao das NMP, sendo a hidroxiureia a primeira linha de tratamento. A esplenectomia mostrou piora da leucocitose e, assim, não é recomendada. No caso, o paciente apresentou raro acometimento cutâneo e sinais de progressão da doença, provavelmente intensificados pela esplenectomia. O paciente tem doador HLA-idêntico, e a terapia com TMO alogênico está sendo considerada. **Conclusão:** Relatamos um caso de LNC com achados peculiares de vasculite cutânea e refratariedade à hidroxiureia. O TMO alogênico é a única terapia curativa, porém a toxicidade e a indisponibilidade de doadores dificultam o procedimento. Assim, novas opções terapêuticas para controle da doença são necessárias. Estudos para avaliar o benefício do uso dos inibidores da JAK1/2 e inibidores da tirosina-quinase ABL estão em desenvolvimento. Melhor conhecimento sobre os marcadores moleculares da doença pode levar ao desenvolvimento de terapias-alvo mais específicas.

438. PACIENTE COM LINFOMA NÃO HODGKIN FOLICULAR APÓS TRATAMENTO DE MIELOFIBROSE PRIMÁRIA COM INIBIDOR DE JAK2: RELATO DE CASO

Ferreira FA, Pagnano KBB, Delamain MT, Fonseca GB, Lorand-Metze I, Souza CA, Freitas LLL

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A mielofibrose primária é uma neoplasia mieloproliferativa crônica BCR/ABL1 negativa que leva à proliferação de megacariócitos com a formação de citocinas que cursam com fibrose em medula óssea. O tratamento curativo é possível apenas com transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). Para pacientes com IPSS alto risco ou intermediário-2 não elegíveis ao TCTH, opções incluem manejo de anemia com eritropoetina, terapia citorrredutora com hidroxiureia e inibidores do JAK-2, como ruxolitinibe. O tratamento com esse fármaco propicia redução da esplenomegalia e melhora dos sintomas constitucionais. **Relato de caso:** Paciente de 80 anos de idade, sexo masculino, com anemia, esplenomegalia, fadiga, leucoeritroblastose, aumento de LDH, biópsia de medula óssea compatível com mielofibrose primária. A pesquisa das mutações JAK-2 V617F foi negativa, IPSS alto risco. Permaneceu em observação clínica por 12 meses. Ao final desse período, apresentou perda de 12 kg nos últimos 2 meses, além de aumento da esplenomegalia. Foi inserido no estudo JUMP, sendo iniciado ruxolitinibe 15 mg 2x ao dia. Após um mês de tratamento, houve melhora dos sintomas constitucionais e da esplenomegalia, mas discreta piora da anemia. Ao longo do tratamento, teve apenas uma pneumonia avaliada em pronto socorro, não necessitando de internação. Após um período de 3,5 anos, voltou a apresentar esplenomegalia associada a uma massa abdominal palpável em epigastro e constipação. Realizada TC de abdome e pelve, sendo evidenciada massa de 12 cm em seu maior eixo, em meio à raiz de mesentério, com compressão extrínseca do cólon. Foi realizada biópsia da lesão guiada por ultrassonografia com histopatológico e imuno-histoquímica, com diagnóstico de linfoma não Hodgkin folicular grau 2. Foi iniciada quimioterapia com o esquema R-CVP (rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona). Atualmente, paciente fez seis ciclos de quimioterapia proposta, o ruxolitinibe foi descontinuado por conta do tratamento de linfoma, optando-se por se fazer mais dois ciclos de rituximabe posteriormente aos seis ciclos de R-CVP. Houve melhora dos sintomas constitucionais

de maneira importante, redução de dimensões de baço e massa abdominal deixa de ser palpável em epigastro ao exame físico. **Discussão:** A associação de mielofibrose primária e linfoma é rara. A via de JAK2 é compartilhada por células-tronco de origem mieloide e de origem linfóide, e essa via pode ser ativada por interleucinas como IL-10, e há também ativação da via da MYC, o que pode levar a uma proliferação linfóide mais acentuada. O ruxolitinibe, inibidor de JAK1-2, também pode mediar uma imunossupressão relativa, que pode levar a uma reativação do vírus Epstein-Barr (EBV), que eventualmente desencadeia uma série de doenças linfoproliferativas, como linfoma de Burkitt e linfoma difuso de grandes células B, além de linfoma folicular, que, em 20% dos casos, pode se associar ao EBV. **Conclusão:** O ruxolitinibe é um medicamento que propicia reativação de EBV com desenvolvimento de doenças linfoproliferativas e, eventualmente, linfoma folicular.

439. ATIVIDADE FAGOCÍTICA DE NEUTRÓFILOS EM PACIENTES PORTADORES DE NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Sarges EDS^a, Silva RO^a, Lobo RED^a, Damasceno DWI^a, Silva GEA^a, Bezerra ABR^a, Sarges CDS^a, Carneiro TX^b, Ribeiro CHMA^a

^a Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

^b Universidade Estadual de Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Verificar a função dos neutrófilos por meio de sua capacidade fagocítica em pacientes portadores de neoplasias mieloproliferativas (NMP), como Policitemia Vera (PV) e Trombocitemia Essencial (TE). **Método:** Participaram da pesquisa pacientes com NMP e voluntários saudáveis, como controle. O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética com parecer 2.035.172. Foram coletadas amostras de sangue (5 mL) em tubo contendo anti-coagulante (EDTA 100 UI/mL). Inicialmente, foi realizado o leucograma em todos os participantes. Foi realizada a relação neutrófilo/linfócito (RNL) e presença ou não de neutrofilia. Os neutrófilos presentes no sangue venoso foram isolados pelo meio Histopaque (densidade 1,119), sendo centrifugado (1500 rpm, 30 min) em temperatura ambiente. A camada de neutrófilos e a camada de hemácias foram lavadas em solução de hemólise e PBS. A camada de células foi suspensa em 5 mL com o meio de cultura RPMI 1640 contendo soro albumina bovina e antibiótico (penicilina/streptomycin). A contagem total de leucócitos foi realizada na Câmara de Neubauer, e os neutrófilos purificados foram utilizados na concentração de $1,0 \times 10^6$ células. O zimosan (*Saccharomyces cerevisiae*) na concentração de 5×10^6 partículas foi sensibilizado com plasma puro e utilizado como partícula fagocítica. A solução de células e partículas foi incubada durante 30 minutos (37°C, 5% CO₂) e, posteriormente, citocentrifugada e corada. Foram contadas 100 células em cada lâmina, com e sem fagocitose, como também o número de partículas fagocitadas. Os resultados foram expressos por meio do Índice Fagocítico (IF). Foi utilizado o teste estatístico de Mann-Whitney para comparações entre os grupos ($p \leq 0,05$). **Resultados:** Foram analisadas amostras de 11 pacientes (oito mulheres e três homens), com média de idade de 55 anos. Sete (64%) apresentavam trombocitemia essencial e quatro (36%) apresentavam policitemia vera. A avaliação do leucograma foi realizada em nove (82%) pacientes. Dos que apresentaram o leucograma, apenas um (11%) apresentou RNL ≥ 5 . Analisando o número absoluto de neutrófilos, foi observado que dois (22%) apresentaram neutrofilia e sete (78%) apresentaram neutropenia. As médias aritméticas da ingestão por neutrófilos de zimosan incubado com soro de TE, zimosan incubado com soro de PV e zimosan com soro controle foram, respectivamente, 4,33; 3,47 e 4,81. Houve diferença estatística apenas entre o grupo PV e controles $p = 0,027$. **Discussão:** A RNL tem sido sugerida como um método simples para identificar os pacientes com pior prognóstico. Nossos resultados mostraram que apenas dois (22%) apresentaram RNL ≥ 5 . Apesar de ser um sinal de pior prognóstico, ainda é necessário fazer estudos sobre essa relação em pacientes com NMP. Do total de pacientes, oito (89%) utilizavam a Hidroxiureia (HU) no tratamento da doença, que pode ser uma responsável pela neutropenia encontrada na maioria dos pacientes. O IF dos neutrófilos de pacientes com PV mostrou-se reduzido em comparação com os indivíduos saudáveis. Isso demonstra uma capacidade fagocítica diminuída dos neutrófilos nesses pacientes, o que ocasiona uma perda na primeira linha de defesa do organismo, apesar de a policitemia vera ser uma doença mieloacumulativa. **Conclusão:** Pacientes com PV em tratamento com HU apresentaram, além da diminuição no número de neutrófilos, uma alteração funcional nessas células como redução na sua capacidade fagocítica.

440. CHARACTERIZATION OF BONE-MARROW MESENCHYMAL STROMAL CELLS OF PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Cominal JC^{a,b}, Cacemiro MC^a, Bertolino GM^b, Burin SM^a, Berzoti-Coelho MG^a, Ambrosio L^a, Kashima S^b, Covas DT^b, Simoes BP^c, Kolb HJ^d, Farias KCRM^{a,b}, Castro FA^{a,b}

^a Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Centro de Terapia Celular (CEPID), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Departamento de Clínica Médica, Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^d Klinikum München Schwabing München, Munich, Germany

Background: Multipotent mesenchymal stromal cells (MSC) are essential components of specialized microenvironments in the bone marrow, called hematopoietic niches, which support and regulate the fate of hematopoietic stem cells (HSC) and the hematopoiesis process. Polycythemia vera (PV), essential thrombocythemia (ET) and primary myelofibrosis (PMF) are clonal disorders of HSC characterized by accumulation of mature myeloid cells and classified as myeloproliferative neoplasms (MPN). MPN pathogenesis has been related to driving events, such as JAK2 and CALR gene mutations, and alterations in the hematopoietic niches. It has been reported that MSC from bone marrow of MPN patients have cytogenetics alterations, low proliferation potential, early senescence and reduced capacity to support long-term hematopoiesis. However, more detailed studies of their immunomodulatory capacity, secretome/exosome composition and genetic/epigenetic profiles still have to be performed. Our hypothesis is that MSC from bone marrow of MPN patients have intrinsic alterations possibly involved in the pathogenesis of these diseases. **Aims:** To isolate MSC from bone marrow (BM-MSC) of patients with MPN and characterize their proliferative capacity, differentiation potential and immunophenotypic profiles. **Subjects and Methods:** BM-MSC were isolated from five PV patients (median age = 51 years; 2 men and 3 women), three ET patients (median age = 77 years, 2 men e 1 woman), and three PMF patients (median age = 47 years, 2 men e 1 woman). BM-MSC were cultured in α -MEM medium supplemented with 1% penicillin/streptomycin, 1% L-glutamine and 15% FBS at 37 °C with 5% CO₂ for five passages. Differentiation potential in adipocytes and osteocytes was performed using specific differentiation media. Immunophenotyping was performed by flow cytometry. The doubling time (DT) of the cell population was calculated by a pre-established equation. The cellular growth kinetics was determined by fitting of exponential curve for each disease. Determination of maximum specific growth rates and the statistical analyses were performed by using the Origin graphic analysis software. **Results:** BM-MSC from PV, TE and PMF showed high expression of characteristic surface markers (CD90, CD73, CD105, CD166, HLA-ABC, and CD29) and differentiation into adipocytes and osteoblasts. The median DTs (between cell passages 1-3) were 115, 129 and 144 hours of BM-MSC from PV, TE e PMF patients, respectively. Median fold-increase (FI) was 4.32 (PV), 2.85 (TE) and 2.92 (PMF) times. There were no statistically significant differences between analyzed parameters among the BM-MSC from PV, ET and PMF patients. Comparisons with BM-MSC isolated from healthy donors are yet to be performed. **Conclusions:** BM-MSC from patients with MPN were isolated and cultured for further functional analyses and genetic/epigenetic evaluations. BM-MSC from PV, ET and PMP showed characteristic in vitro proliferative capacity, immunophenotype and multipotent differentiation. **Keywords:** Multipotent mesenchymal stromal cells; Myeloproliferative neoplasms; Hematopoietic niche.

441. TAMPONAMENTO CARDÍACO COMO UMA URGÊNCIA ONCO-HEMATOLÓGICA

Martins N, Soares T, Lopez F, Santana S

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Demonstrar que o derrame pericárdico (DP) de grande volume é uma urgência onco-hematológica e analisar suas características.

Material e métodos: Estudo observacional dos pacientes com neoplasias hematológicas que cursaram com tamponamento cardíaco (TC) no período de julho de 2016 a julho de 2017, atendidos no serviço de urgência do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. **Resultados:** Cinco pacientes foram admitidos com algum sintoma cardiorrespiratório e DP com sinais de TC ao ecocardiograma. Os diagnósticos hematológicos eram: A – leucemia mieloide aguda (LMA); B – leucemia mieloide crônica (LMC); C – leucemia mieloide crônica atípica BCR-ABL negativo (LMCa); D – mielofibrose primária (MFP); E – leucemia linfoblástica aguda (LLA). Todos os pacientes tinham idade acima de 55 anos, 60% masculino, 100% abordados cirurgicamente, 60% com confecção de janela pericárdica e 40% hemorrágicos. Laboratorialmente, a desidrogenase láctica estava aumentada (3/4), com presença de blastos (3/5). Causas infecciosas foram excluídas nos cinco pacientes. Avaliações histológicas dos pericárdios (3/4) foram consideradas pericardites inespecíficas. **Discussão:** O DP é descrito em cerca de 20% dos pacientes com neoplasias hematológicas, geralmente com volume pequeno e assintomático (Sampat, 2010). Os DPs com tamponamentos cardíacos são raros, mas potencialmente fatais (Mahadevan, 2016). Em nossa série, o paciente A desenvolveu TC após recuperação da indução da remissão de LMA, compatível com o descrito na literatura. A paciente B intercorreu após 3 meses de uso de dasatinibe, que, apesar de ser um efeito adverso bem estabelecido dessa droga, normalmente não se apresenta de forma tão precoce, e foi identificado um carcinoma de mama, que também pode cursar com DP. O paciente C teve transformação medular para LMA, apresentação clínica pouco comum nesses casos. O paciente D possuía DPSS de alto risco, foi excluído transformação para LMA e considerado uma hematopoiese extramedular, manifestação clínica estabelecida em literatura. A paciente E manifestou DP prodromicamente ao quadro medular de LLA. Neste último caso, a probabilidade de encontrar uma doença neoplásica não diagnosticada em pacientes com DP pequena está entre 4 e 7% (Imazio, 2005) e aumenta para 23% nos quadros de derrames volumosos (Corey, 1993). **Conclusão:** O tamponamento cardíaco, apesar de incomum, sempre deve ser suspeitado e investigado nos pacientes oncológicos com sintomatologia cardiopulmonar.

442. ASSOCIAÇÃO ENTRE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL E LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: RELATO DE CASO

Freitas SVR, Serafim XLM, Barbosa ADP, Caldas MGG, Tavares RS, Farias DLC, Kluthcouski FSM, Pires CSM, Rabelo YS, Barbosa MS

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de um paciente do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas de Goiânia (GO) com o diagnóstico de Trombocitemia Essencial sobreposto a Leucemia Linfocítica Crônica. **Materiais e métodos:** Foram utilizados dados de prontuário médico e revisão da literatura. **Resultados:** Paciente T.L.S., 71 anos, sexo masculino, apresentou trombose arterial em 2007, sendo diagnosticada Trombocitemia Essencial, alto risco, com presença da mutação V617F JAK2. Iniciou tratamento com hidroxiureia e AAS, com bom controle da doença. Em 2010, evoluiu com linfocitose e adenomegalia cervical, feito diagnóstico de Leucemia Linfocítica Crônica (LLC), estadiamento Binet A, RAI 0. Mantém acompanhamento ambulatorial, com doença linfoproliferativa estável, sem necessidade de tratamento até o momento. **Discussão:** As doenças mieloproliferativas são caracterizadas por mieloproliferação clonal. O paciente aqui relatado possui diagnóstico de Trombocitemia Essencial (TE), caracterizada por proliferação megacariocítica com células grandes e maduras e trombocitose, cuja clonalidade é claramente definida com a detecção da mutação V617F Jak 2, CALR ou MPL. Aproximadamente 90% dos pacientes com TE possuem alguma dessas mutações. Estudos mostram associação entre doenças mieloproliferativas e linfoproliferativas, sendo que o risco de desenvolvimento de linfoma não Hodgkin aumenta na presença de mutação V617F Jak 2. Essa mutação não apenas contribui para a expansão clonal das células mieloproliferativas, como também está relacionada ao aumento do risco de desenvolvimento de outras neoplasias e aumento da mortalidade. Estudos prévios identificaram a mutação V617F JAK2 em linfócitos T e B, e, nesses casos, foi observada maior probabilidade de doenças linfoproliferativas, como Leucemia Linfocítica Crônica. **Conclusão:** O caso relatado mostrou concordância com a literatura revisada, ao mostrar a associação entre TE e LLC. Ressalta-se a importância do acompanhamento clínico do paciente com doença mieloproliferativa e da realização de pesquisa da mutação V617F Jak2 para avaliar clonalidade, além do risco de outras neoplasias.

443. ASSOCIAÇÃO ENTRE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E LINFOMA FOLICULAR: RELATO DE CASO

Freitas SVR, Serafim XLM, Barbosa ADP, Ribeiro FCB, Caldas MGG, Tavares RS, Farias DLC, Rabelo YS, Kluthcouski FSM, Pires CSM

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de um paciente do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas de Goiânia (GO) com o diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e Linfoma Folicular e discutir a associação entre LMC e outras doenças neoplásicas. **Materiais e métodos:** Foram utilizados dados de prontuário médico e revisão da literatura. **Resultados:** Paciente L.M., 72 anos, sexo feminino, foi diagnosticada com LMC-FC em novembro de 2006. Está em uso de imatinibe 400 mg/dia desde fevereiro de 2007, evoluindo com RCC e RMC após 9 e 24 meses de tratamento, respectivamente. Iniciou quadro de febre, perda de peso, sudorese noturna e linfonodomegalia inguinal em novembro de 2016, sendo diagnosticado Linfoma Folicular, estágio clínico IVB, com infiltração de medula óssea. FLIPI alto risco. Com o diagnóstico de Linfoma Folicular, foi iniciado o protocolo com R-CVP (rituximabe, ciclofosfamida, vincristina e prednisona). Após o terceiro ciclo de quimioterapia, a paciente evoluiu com resposta completa. Programada realização de seis ciclos de R-CVP. Continua o tratamento da LMC com imatinibe 400 mg/dia, mantendo resposta molecular completa. **Discussão:** Vários fatores contribuem para a coexistência de doenças hematológicas malignas, incluindo história prévia de quimioterapia e radiação, idade, gênero e raça. Vários artigos relatam a associação entre LMC e outras neoplasias. Os cânceres mais associados são os de próstata, colorretal, pulmão, melanoma e os linfomas não Hodgkin. A leucemia mieloide crônica representa, por si só, um fator de risco para o desenvolvimento de tumores sólidos e de outras neoplasias hematológicas. O gene BCR-ABL e as alterações cromossômicas adicionais ocasionam instabilidade genética, aumentando o risco do desenvolvimento de outras doenças malignas. Além disso, o uso prévio de inibidores de tirosinaquinase (ITKs) tem sido relacionado ao risco do surgimento de doenças malignas. Postula-se que exista uma interação entre os ITKs e os mecanismos de reparo do DNA. Outro efeito dos ITKs é a inibição de linfócitos T e células dendríticas, aumentando a possibilidade de novas doenças hematológicas. **Conclusão:** O presente trabalho ressalta a importância de um atendimento cuidadoso do paciente com LMC, mesmo naqueles com RMC, sempre lembrando da possibilidade de uma segunda neoplasia.

444. A EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Martins P^{a,b}, Bonissoni MDA^{a,b}, Martins M^{a,b}

^a Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil

^b Hospital São Lucas, Cascavel, PR, Brasil

Objetivo: Nos últimos dez anos, a Leucemia Mieloide Crônica (LMC) deixou de ser uma doença inexoravelmente fatal. Novas modalidades de tratamento têm permitido que os portadores de LMC levem uma vida normal, por um tempo muito mais longo que aquele imaginado há alguns anos. Frente ao exposto, desenvolvemos a presente pesquisa com o objetivo de obter maior compreensão das escolhas terapêuticas que surgiram com o avanço da medicina e citogenética. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, que objetivou identificar evidências científicas relacionadas ao tratamento da LMC. A busca foi realizada nas bases de dados MEDLINE e SciELO. Das 22 publicações encontradas, foram selecionados 13 artigos para fazerem parte da amostra. **Discussão:** A LMC é uma neoplasia mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, cuja hiperatividade libera efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose. Classicamente, a LMC é dividida em três fases: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB). Na FC, ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas, que mantêm a capacidade de diferenciação. Alguns pacientes são assintomáticos, mas outros apresentam astenia, cefaleia, febre e perda de peso. Posteriormente, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (FA). Finalmente, a doença progride para a CB, definida pelo aumento de blastos leucêmicos no sangue periférico e/ou medula óssea (mais de 20%). Nessa fase, muitos pacientes evoluem para o óbito entre 3 e 6 meses. **Resultados:** Anos 1950:

Surge o primeiro quimioterápico contra a LMC: o bussulfano, droga capaz de retardar a invasão do sangue periférico por células leucêmicas, mas dotada de toxicidade pulmonar que limitava seu uso. Anos 1970: A quimioterapia com hidroxiureia substitui o bussulfano pela rapidez com que permitia o controle hematológico em menor toxicidade, mas raramente fazia desaparecer o cromossomo Ph. Anos 1980/1990: É demonstrada a atividade de terapias com interferon-alfa, capaz de provocar desaparecimento das células leucêmicas do sangue em 80% dos casos e do cromossomo Ph em 58%. Apesar da toxicidade associada à sua administração, surgia a primeira droga capaz de aumentar de modo significativo a sobrevida. Anos 1990/2000: Novas modalidades terapêuticas surgiram, como o transplante de medula óssea (TMO) e drogas que bloqueiam a atividade quinase da proteína BCR/ABL. A única escolha terapêutica considerada curativa é o TMO, cujo sucesso depende de múltiplos fatores, que incluem a idade, a fase da doença e a histocompatibilidade entre o doador/receptor. O uso dos inibidores de tirosina quinase mudou drasticamente a terapia convencional, demonstrando resultados muito promissores. **Conclusão:** O desenvolvimento deste estudo possibilitou um aprofundamento na fisiopatologia da LMC e garantiu uma análise das modalidades que compõem o arsenal terapêutico da doença desde sua descoberta. De um modo geral, a classe de drogas inibidoras da tirosina quinase tem se mostrado uma excelente escolha terapêutica, uma vez que proporciona tratamento eficiente e seguro aos pacientes, fornecendo uma taxa impressionante de respostas hematológicas completas e remissões citogenéticas completas.

445. MANEJO TERAPÊUTICO DE PACIENTES GESTANTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: RELATO DE TRÊS CASOS

Freitas SVR, Serafim XLM, Barbosa ADP, Caldas MGG, Tavares RS, Farias DLC, Rabelo YS, Kluthcouski FSM, Pires CSM, Barbosa MS

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de três pacientes do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas de Goiânia com o diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) que engravidaram durante o tratamento com inibidor de tirosina quinase (ITK). Discutir a conduta em cada caso, assim como o risco de progressão da doença e de malformação fetal. **Materiais e métodos:** Foram utilizados dados de prontuário médico e revisão da literatura. **Resultados:** **Caso 1:** Paciente H.V.P., sexo feminino, 20 anos, foi diagnosticada com LMC em FC em novembro de 2007, Sokal de alto risco. Iniciou uso de imatinibe 400 mg/dia em fevereiro de 2008, evoluindo com perda da resposta molecular (RM) após 3 anos. Iniciou tratamento com nilotinibe 800 mg/dia em setembro de 2011, sendo suspenso em novembro de 2016 devido à gestação. Nessa época, apresentava RCC e RMM. Foi suspenso ITK durante a gravidez, com perda da RM e da RH em junho de 2017, com 37 semanas de gestação. Realizado parto normal, sem intercorrências em julho de 2017, aguardando retorno ambulatorial para reiniciar tratamento. **Caso 2:** Paciente F.M.M., sexo feminino, 37 anos, foi diagnosticada com LMC em FC em janeiro de 2007, Sokal risco intermediário. Iniciado tratamento com imatinibe 400 mg/dia em fevereiro de 2008 e suspenso por um mês durante primeiro trimestre da gestação em janeiro de 2011. Reiniciada medicação em fevereiro de 2011. Evoluiu com manutenção de RC e RM. Realizado parto normal sem intercorrências. A criança não apresentou nenhuma complicação decorrente do tratamento e encontra-se saudável até o momento. **Caso 3:** Paciente M.C.C., sexo feminino, 42 anos, foi diagnosticada com LMC em FC em novembro de 2009, Sokal risco intermediário. Iniciado tratamento com imatinibe 400 mg em fevereiro de 2010. Apresentou duas gestações, a primeira diagnosticada no 4º mês (agosto de 2010) e a segunda no final do 3º mês (outubro de 2011). O ITK foi suspenso por um curto período de tempo nas duas gestações, devido à hiperêmese gravídica. Apresentou perda de RC e RM, com recuperação de RC após oito meses de reintrodução da medicação. Em julho de 2013, foi trocado ITK para dasatinibe 100 mg/dia por ausência de RM. Atualmente, apresenta RCC e RMM. As duas crianças nasceram e estão bem. **Discussão:** O manejo terapêutico de pacientes gestantes com neoplasias representa um desafio para o hematologista. Os tratamentos quimioterápicos são citotóxicos e podem trazer efeitos adversos ao feto. O tratamento com ITKs é efetivo, porém pode ser teratogênico no primeiro trimestre de gestação, por isso, as pacientes com LMC em idade reprodutiva são aconselhadas a não engravidar. As pacientes relatadas foram orientadas quanto aos riscos da gravidez em uso de ITK. O uso do interferon-alfa seria uma opção terapêutica em gestantes com LMC, por ser uma droga segura para o feto. A decisão de suspender ou continuar o tratamento e qual droga utilizar deve levar em

consideração a fase de doença em que a paciente se encontra e o risco de progressão da doença sem tratamento. As avaliações clínicas devem ser feitas rigorosamente para avaliação da doença e dos possíveis efeitos adversos para o feto. **Conclusão:** Os casos relatados mostraram desfechos diferentes para as mães, mas sem prejuízo para nenhuma das crianças. A decisão terapêutica em gestantes com LMC deve ser individualizada de acordo com os riscos e benefícios materno-fetais.

446. AVALIAÇÃO DA ADESÃO AO TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE-GLIVEC E GENÉRICO/SIMILAR EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA

Reis SR, Miranda EC, Delamain MT, Duarte GO, Paula EV, Pagnano KBB
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar se pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) em fase crônica (FC) tratados com mesilato de imatinibe (MI), Glivec® ou genérico/similar apresentam a mesma taxa de adesão, além de checar influência dessa adesão na resposta citogenética e molecular aos 3 e 6 meses após início do tratamento. **Métodos:** Estudo observacional, ambispectivo, em que foram incluídos 16 pacientes que iniciaram MI genérico/similar no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016 (coorte prospectiva) e 39 pacientes que usaram Glivec® no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2011 (coorte retrospectiva). Os dados clínicos, laboratoriais, de resposta citogenética e molecular e da dispensação do medicamento foram coletados usando o sistema REDcap. Para as análises, foram considerados os 3 e 6 primeiros meses de tratamento para cálculo da Taxa de Posse de Medicamento (MPR) e respectivas respostas citogenética e molecular. SPSS 21.0 software foi usado para aplicar o teste qui-quadrado e/ou t-student, quando adequado, considerando $p < 0,05$ significativo. **Resultados:** Foram analisados dados de 55 pacientes com LMC-FC, dos quais 60% do sexo masculino, 92,7% fizeram uso prévio do hidroxiureia e iniciaram tratamento com MI com idade mediana de 49 anos (22-86). De acordo com o índice Sokal, 40% eram baixo risco, 53,3% risco intermediário e 35,6% alto risco, ao passo que 93,2% baixo risco e 6,8% alto risco para o índice Eutos. A taxa de adesão mediana do grupo todo aos 3 meses foi de 100% (77-100), e aos 6 meses, 99% (65-100); aos 3 meses, 58,2% dos pacientes atingiram a adesão de 100% e aos 6 meses, 46,8%. Ao comparar a adesão entre os grupos genérico/similar e Glivec®, observa-se 100% de adesão em 53,8% e 43,8% aos 3 meses; 50% e 45,9% aos 6 meses, respectivamente. Os dois grupos se comportaram analogamente (1) nos 3 meses iniciais de tratamento: (a) quanto à classificação nas faixas de adesão, $> 90\%$ e $< 90\%$ ($p = 0,33$); (b) quanto às taxas de resposta citogenética completa (RCC) nas faixas de adesão, $> 90\%$ e $< 90\%$ ($p = 0,46$); (c) quanto à detecção de transcritos BCR-ABL, $< 10\%$ nas faixas de adesão $> 90\%$ e $< 90\%$ ($p = 0,42$); (2) aos 6 meses de tratamento: (a) quanto à classificação nas faixas de adesão, $> 90\%$ e $< 90\%$ ($p = 0,45$); (b) quanto à RCC nas faixas de adesão, $> 90\%$ e $< 90\%$ ($p = 0,68$); (c) quanto à detecção de transcritos BCR-ABL $< 1\%$ nas faixas de adesão, $> 90\%$ e $< 90\%$ ($p = 0,29$). **Discussão:** A adesão ao tratamento com MI, como demonstrado por diversos estudos, implica a resposta terapêutica. No entanto, estudos comparando MI genérico/similar e Glivec® ainda são escassos. Conhecer o comportamento da adesão no uso do MI genérico/similar é fator primordial para estabelecer ações comparativas em termos de eficácia, segurança e qualidade quanto ao Glivec®. Concomitante à avaliação da adesão, os parâmetros clínicos como a resposta hematológica, citogenética e molecular são importantes para alicerçarem a intercambialidade entre o MI genérico e o Glivec®. **Conclusão:** Na avaliação inicial nos primeiros 3 e 6 meses de tratamento com imatinibe, a taxa de adesão (MPR) foi semelhante entre os grupos tratados com genérico/similar e Glivec®, e, até o momento, não houve associação entre a taxa de adesão e as respostas. Maior tempo de seguimento e ampliação do número de casos são necessários para melhor avaliação das respostas e adesão a longo prazo.

447. ERITROMELALGIA REFRAATÁRIA NA TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: RELATO DE CASO

Soares MAP, Oliveira RD, Gomes RP, Rosa EL, Via PHT, Moraes PHA, Pontes LLF, Palma LC, Simões BP

Divisão de Hematologia, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A Trombocitemia Essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa (NMP) caracterizada por aumento isolado e expressivo da contagem plaquetária. Embora o aumento do risco de eventos trombóticos e hemorrágicos seja a principal causa de mortalidade nesses pacientes, os distúrbios da microvasculatura são responsáveis pela maioria da sintomatologia. Os sintomas vasomotores, entre eles a eritromelalgia, podem anteceder o diagnóstico das NMP e têm grande repercussão na qualidade de vida dos pacientes. **Caso clínico:** Relatamos o caso de paciente do sexo feminino, 33 anos, encaminhada ao serviço de Hematologia em setembro de 2016, referindo episódios esporádicos de dor em queimação e hipermemia nos pés há 6 meses. Hemograma mostrava Hb = 13,7 g/dL, Ht = 43%, leucócitos = $11,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ e contagem de plaquetas de $2799 \times 10^3/\mu\text{L}$. A biópsia de medula óssea mostrava-se normocelular com hiperplasia da série megacariocítica. As pesquisas de mutações JAK2V617F e MPL resultaram negativas. Diante desses exames, a paciente teve diagnóstico de TE de baixo risco. A quantificação do fator de von Willebrand (FVW) mostrava atividade de 28%, confirmando doença de von Willebrand adquirida (DVWA), sendo o uso de ácido acetilsalicílico (AAS) contraindicado. Em outubro de 2016, a paciente foi admitida na Unidade de Emergência com quadro de dor em queimação intensa, eritema e cianose no pé direito há 3 dias. Realizou ultrassonografia com doppler arterial do membro inferior direito, que não mostrou oclusão arterial. Diante da suspeita de eritromelalgia grave, foi iniciada terapia citorredutora com hidroxureia (HU). Em novembro de 2016, evoluiu com melhora da contagem plaquetária e aumento da atividade do FVW (68%). Apesar das doses altas de HU, a paciente mantinha sintomas expressivos, sendo optado por associar AAS e Interferon alfa (INFa). Em dezembro de 2016, por persistência do quadro, optou-se por trocar o INFa por anagrelide e associar clopidogrel. O quadro de eritromelalgia melhorou gradualmente, mas o uso do anagrelide foi suspenso devido à cefaleia. Até o momento, mantém níveis plaquetários elevados com o uso da HU ($800-1000 \times 10^3/\mu\text{L}$), sendo considerada refratária a essa droga. **Discussão:** A eritromelalgia caracteriza-se por eritema, aumento de temperatura e dor em extremidades, sobretudo membros inferiores. As NPM são a etiologia mais associada ao fenômeno, podendo representar até 50% dos casos em algumas séries. A fisiopatologia implicada na ocorrência da eritromelalgia ainda não está completamente estabelecida. Acredita-se que a formação de microtrombos plaquetários leve à obstrução arteriolar, que, por consequência, provoca a liberação de prostaglandinas como mecanismo vasodilatador compensatório. A utilização de AAS e anti-inflamatórios não esteroidais produz efeitos satisfatórios no controle da eritromelalgia, porém a presença de DVWA nos pacientes com plaquetose extrema torna a utilização dessas substâncias por vezes inviável. A alternativa nesses casos é o controle da TE com o uso, isolado ou combinado, de HU, INFa ou anagrelide. **Conclusão:** O manejo da eritromelalgia nos pacientes portadores de TE representa um desafio em vista do elevado risco de trombose e hemorragia que esses pacientes possuem. Considerando o impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes com NPM, esse sintoma não deve ser negligenciado, e o relato de experiências deve contribuir para melhora do manejo clínico.

448. HALVING TIME E RESPOSTA MOLECULAR PRECOCE PARA PACIENTES COM LMC EM USO DE INIBIDORES DE SEGUNDA GERAÇÃO

Bonecker S^a, Carvalho C^b, Schaffel R^b, Dobbin J^a, Zalcberg I^a

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A LMC, com a introdução dos inibidores alvo específicos, hoje, pode ser considerada uma doença crônica, com sobrevida global semelhante à da população sadia. Por algum tempo, o imatinib foi o único inibidor de primeira linha para o tratamento dessa neoplasia, sendo dasatinib e nilotinib os inibidores de segunda linha. Devido à presença de pacientes resistentes ao IM e à disponibilidade dos 2TKI, a busca de marcadores precoces capazes de discriminar bons respondedores dos maus tem crescido. O valor de BCR-ABL^{EL} < 10% aos 3 meses é um desses marcadores, porém outros estudos surgiram caracterizando melhor o grupo de pacientes com valores > 10%, visto o desfecho clínico heterogêneo. Para isso, tem-se utilizado o *Halving-time*. Este corresponde ao tempo em dias necessário para que a carga leucêmica caia pela metade, e, quanto maior essa carga, pior o desfecho clínico. **Objetivo:** Calcular o *halving time* para pacientes que falharam ao IM e fazem uso de 2TKI e, ainda, identificar

um marco que melhor descreva pacientes com valores < 10% após a troca. **Método:** Foram analisados 72 pacientes que trocaram para um dos dois inibidores de segunda geração; a determinação do *halving time* foi baseada na fórmula descrita anteriormente em Branford et al., 2013, utilizando os parâmetros de sobrevida global (OS), sobrevida livre de progressão (SLP), eventos (SLE) (perda de resposta, não alcance da resposta) e RM aos 3, 6 e 12 meses (< 1%). **Resultados:** O *halving time* da nossa coorte, utilizando a curva ROX com o índice de Youndex, por meio dos parâmetros SG, SLP e SLE, foi 35 dias. Os níveis de transcritos de BCR-ABL foram estatisticamente maiores aos 3 meses no grupo que possuía um *halving* > 35 dias ($p = 0,0010$), assim como aos 6 e 12 meses, ($p = 0,0019$ e $0,0196$). Pacientes com BCR-ABL^{EL} > 10% e *halving time* > 35 dias evoluíram pior, não atingindo RMM aos 12 meses ($p = 0,003$). SLP não foi estatisticamente significativa, ao passo que a SLE foi menor para o grupo com *halving* menor. Alguns dos nossos pacientes já possuem menos de 10% antes da troca por não terem atingido o marco da RMM, por exemplo. Logo, testamos o valor de 1% aos 3 e 6 meses após a troca, e este se mostrou um preditor de resposta melhor que o *halving time*, com SLE menor no grupo com valores de transcritos < 1% aos 3 e 6 meses ($p = 0,001$ e $0,002$, respectivamente). Esse mesmo grupo atingiu RMM em uma frequência maior após 12 meses da troca ($p = 0,001$). A SLP utilizando valores de transcritos aos 3 meses mostrou que o grupo com < 1% BCR-ABL^{EL} nesse tempo possui uma probabilidade menor de progressão ($p = 0,001$), o que não foi observado no tempo de 6 meses ($p = 0,132$). Valores similares foram encontrados para SG, ou seja, esta foi maior para pacientes com valores < 1% aos 3 meses ($p = 0,011$), e não foi observada diferença significativa aos 6 meses ($p = 0,326$). **Discussão e conclusão:** Há alguns trabalhos publicados com objetivos similares, porém utilizando outros genes controles BCR, GAPDH, GUSB; genes que também, assim como ABL utilizado em nosso trabalho, mostraram-se lineares e robustos para as análises do *halving time*. Este estudo permite melhor discriminação dos pacientes antes dos 3 meses, fornecendo mais informações para auxiliar o clínico na tomada de decisão, assim como melhor caracterização dos pacientes que trocam de inibidor com < 10% BCR-ABL^{EL}.

449. CARACTERIZAÇÃO DO PAPEL DAS CÉLULAS NATURAL KILLER NAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Rocha AQA, Leal CT, Lopes IA, Bianco TM, Scheucher PS, Mullally A, Kobayashi S, Rego EM, Pontes LLF

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

As células Natural Killer (NK) são subtipos de linfócitos que desempenham um papel crítico para as respostas imunes inata e adaptativa, promovendo defesa contra infecções microbianas e transformação maligna. Quando estimuladas por meio de seus receptores, as células NK rapidamente produzem citocinas que podem afetar a função de outras células hematopoéticas. Considerando as evidências recentes de que as células-tronco hematopoéticas (CTH) respondem diretamente à sinalização de várias citocinas, acreditamos que a produção de citocinas mediada pelas células NK possa regular a função da CTH e que a sua desregulação possa favorecer a transformação maligna. As neoplasias mieloproliferativas (NMP) negativas para o rearranjo t(9;22)/BCR-ABL, incluindo as entidades Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE) e Mielofibrose Primária (MFP), são doenças hematopoéticas originadas de alteração clonal da CTH e podem servir de modelo para o estudo dessa regulação NK-CTH. Essas neoplasias estão associadas em mais da metade dos pacientes a uma mutação somática no domínio regulatório da proteína Janus Kinase 2 (JAK2), que consiste na substituição de uma valina por fenilalanina na posição 617 (JAK2^{V617F}). Entretanto, outros mecanismos além da mutação JAK2^{V617F} são responsáveis pela patogênese e manutenção da doença, como mutações adicionais e regulação da hematopoese neoplásica pelo microambiente da medula óssea. Para tanto, utilizamos células do sangue periférico de 67 pacientes com NMP do Ambulatório de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, bem como células esplênicas obtidas de animais de um modelo murino condicional knockin Jak2^{V617F} (Jak2VF), o qual recapitula as principais características clínicas e laboratoriais da PV humana. Observamos menor porcentagem de células NK nos animais Jak2 wt/VF (6,34% vs. 11,2% nos controles). A expressão dos receptores das células NK murinas NK2D, NKG2A, Ly49H e Ly49D não diferiu dos animais controle. Os pacientes portadores de NMP apresentaram número absoluto de células NK-CD16⁺ reduzido em relação aos controles (8609 vs. 12033).

Quando comparados por diagnóstico, a quantidade absoluta de células NK-CD16⁺ foi significativamente menor nos portadores de MFP (5.709) em relação aos controles (12.033) e maior nos pacientes com TE (23.020) em relação à PV (5.797) e à MFP (5.709). A porcentagem de linfócitos totais e seu número absoluto foram significativamente menores nos portadores de MFP. Houve redução quantitativa tanto dos linfócitos T/NK quanto dos linfócitos B nos portadores de NMP. Encontramos menor expressão do receptor de ativação NKp46 nas células NK-CD16⁺ e NK-CD56⁺ dos pacientes com NMP e nas células NK-CD56⁺ dos pacientes com mutação JAK2^{V617F} positiva. Foi visto que as células NK dos animais mutados apresentam menor capacidade de secreção da citocina MIP-1 α em relação aos animais controle. Não houve diferença de capacidade citotóxica entre os grupos Jak2 wt/wt e Jak2 wt/VF, embora limitações da técnica tenham dificultado uma análise ideal dessa função. Encontramos hiperexpressão do gene MyD-88 nos animais mutados em relação aos controles. Assim, estudamos a regulação da hematopoese maligna pelas células NK e esperamos ter contribuído para a identificação de novos alvos terapêuticos que possam interferir nessa complexa interação.

450. IDENTIFICAÇÃO DA FAMÍLIA BCL2 COMO ALVO TERAPÊUTICO NO TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS ASSOCIADAS À MUTAÇÃO JAK2V617F.

Leal CT^a, Rocha AQA^a, Lopes IA^a, Rego EM^a, Mullally AB^b, Kobayashi S^c, Figueiredo-Pontes LL^a

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

^b Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos

^c Division of Hematology/Oncology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos

As neoplasias mieloproliferativas (NMPs) negativas para o rearranjo t(9;22)/BCR-ABL, incluindo as entidades Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE) e Mielofibrose Primária (MFP) são doenças hematopoéticas clonais e estão associadas à mutação JAK2V617F na sua maioria. Apesar dos avanços na fisiopatologia após a descoberta da mutação JAK2^{V617F} e o tratamento com os inibidores da JAK2, este permanece não curativo. Sabe-se que as células-tronco mais primitivas nas NMPs são responsáveis pela iniciação da doença e que a expansão dos precursores mielóeritroides contribui para o fenótipo clínico. As proteínas da família BCL2 desempenham um papel relevante na patogênese das NMPs, e acreditamos que a caracterização das subpopulações de células progenitoras hematopoéticas (CPH) quanto ao perfil de expressão gênica poderia contribuir para a patogênese desse grupo de doenças. Nós avaliamos a expressão gênica por meio de PCR em Tempo Real da família BCL2 (BCL-xL, BCL2 e BIM) nas diferentes subpopulações CPH murinos (de um modelo knockin de expressão heterozigótica condicional da Jak2^{V617F}) e de pacientes portadores de NMPs, bem como sua contribuição para o fenótipo da doença e resposta aos inibidores da JAK2 (com ruxolitinibe) e/ou inibição da família BCL2 (com o inibidor de BCL2 obatoclax). Nas CPH de pacientes com TE, houve aumento de expressão de BCL2 em relação aos pacientes com MFP ($p = 0,03$). No modelo duplo-transgênico de camundongos Jak2 wt/VF (PV) e Jak2 wt/wt (CT), a expressão do Bcl-xL nos precursores mielóides mais maduros (MPs) de camundongos wt/VF foi maior em relação à subpopulação de células mais imaturas (LSKs) e em relação às MPs e LSKs dos controles ($p = 0,0011$). Não houve diferença de expressão do Bcl2 ($p = 0,12$). Bim apresentou expressão reduzida na subpopulação de células LSKs em relação às MPs dos animais mutados, diferença não observada entre os controles ($p = 0,026$). O tratamento isolado com inibidor de JAK2 ou de BCL2 resultou em aumento de expressão do Bim nas CPH de camundongos Jak2 wt/VF em relação aos controles. Houve, ainda, aumento de expressão de Bim após o tratamento das células com a combinação das duas drogas em relação aos controles e também em relação a todos os outros grupos tratados (veículo, ruxolitinibe e obatoclax) ($p < 0,0001$). O efeito do tratamento na indução de apoptose foi analisado por meio de citometria de fluxo (marcação com anexina/7AAD), e as células LSKs foram mais resistentes à apoptose tardia que as células MPs independentes da mutação da JAK2 ($p < 0,05$). O tratamento com obatoclax resultou em indução de apoptose ($p = 0,036$), diferentemente do que foi observado com o tratamento com ruxolitinibe ($p = 0,594$). Ademais, o tratamento combinado com ruxolitinibe e obatoclax resultou

no aumento da apoptose nas células MPs dos animais com fenótipo de PV (Jak2 wt/VF) em relação aos animais Jak2 wt/wt ($p = 0,05$). Nossos resultados sugeriram que a modulação da apoptose mitocondrial possa ser uma nova estratégia terapêutica para pacientes com NMP em combinação aos inibidores de JAK2, em casos resistentes, por atuação nas CPH e, assim, na fase de iniciação/efetora da doença. Estudos adicionais são necessários para avaliação diferencial da apoptose mitocondrial regulada pela família BCL2 nas subpopulações de CPH, bem como sobre o efeito de inibidores da apoptose nesse grupo de doenças.

451. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E MOLECULARES DE UMA SÉRIE DE CASOS DE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL NA INFÂNCIA NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Guaraná M^{a,b}, Pelegrina P^c, Obadia D^b, Mor BCRM^d, Andrea MGD^d, Zalcberg I^d, Solza C^a

^a Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Laboratório de Biologia Molecular, Centro de Transplantes de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A trombocitemia essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica, rara na infância, com incidência estimada em um caso a cada 10.000.000 (< 14 anos) por ano. A maioria das crianças é assintomática (65-75%), sendo a trombocitose um achado na avaliação de rotina. Os sintomas são inespecíficos, porém, quando presente, a cefaleia parece ser o mais comum. As características moleculares da TE na infância diferem consideravelmente dos adultos, com a presença da mutação JAK2V617F em apenas 25% dos casos e CALR em menos de 10% dos doentes. Em geral, menos de 40% das crianças com trombocitose de longa duração têm algum marcador genético de TE. Devido à raridade da doença, até o momento, não há consenso sobre relação ao tratamento de pacientes assintomáticos. **Objetivo:** Descrever as características clínicas, laboratoriais e moleculares de sete pacientes com TE acompanhados em três hospitais no Rio de Janeiro. **Metodologia:** Revisão da literatura e levantamento de dados clínicos em prontuário. **Resultados:** Todos os pacientes foram encaminhados aos serviços de Hematologia pelo achado incidental de trombocitose em exames laboratoriais e estavam assintomáticos no momento do diagnóstico. A idade variou entre 5 e 10 anos e a trombocitose inicialmente era entre 941.000-3.610.000/L. Na análise da medula óssea, todos tinham hiperplasia megacariocítica e, das sete crianças, apenas duas (28%) são JAK2V617F positivo. Nenhum paciente teve episódio trombótico e/ou hemorrágico. **Discussão:** O diagnóstico da TE na infância em geral ocorre de forma incidental e, ao contrário dos adultos, parece ter um curso mais benigno, com menor frequência de sintomas e complicações como trombose ou hemorragia. A ausência da mutação em JAK2 indica a necessidade de continuar a pesquisa de outras mutações, porém, por dificuldades estruturais, muitas instituições não conseguem prosseguir a investigação, e muitos pacientes não têm avaliações quanto à presença de CALR e MPL, comuns nos adultos. **Conclusão:** Até o momento, as séries de casos já descritas na literatura são pequenas, e não há nenhuma sobre casos no Brasil. Além disso, devido à raridade da TE na infância, pouco se sabe sobre os mecanismos fisiopatológicos da doença, principalmente devido à baixa frequência da presença das mutações já conhecidas dos adultos. A ausência da JAK2V617F deve levar à pesquisa de outras mutações implicadas na TE, com o objetivo de entender sua patogênese, possibilitando melhor caracterização da doença e do momento ideal para início do tratamento.

452. ENSAIO DE CULTURA DE CÉLULAS MONONUCLEADAS COMO FERRAMENTA PARA O DIAGNÓSTICO DE POLICITEMIA VERA

Fernandes TR, Caruso SR, Palma PVB, Bonaldo CCOM, Orellana MD, Oliveira LC, Pontes LLF, Palma LC, Santis GC, Covas DT

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

Introdução: A policitemia vera (PV) é uma doença mieloproliferativa crônica que afeta as pessoas mais idosas (mediana de 60 anos), com taxa média de sobrevida superior a 10 anos. O diagnóstico final é baseado em uma série de exames, como a biópsia da medula óssea, em que está presente a celularidade aumentada (panmielose) e a presença da mutação JAK2V617F. Um ensaio que pode ser utilizado para auxiliar no diagnóstico da PV é a cultura das células mononucleadas, adaptada e mais econômica, pois não requer o emprego da metilcelulose, apesar de esse ensaio não mais fazer parte dos critérios diagnósticos propostos pela OMS 2016. **Materiais e métodos:** Desde 2011, foram realizadas culturas celulares de amostra de sangue de 45 pacientes com suspeita de PV, sendo que 21 deles não tiveram o diagnóstico de PV confirmado. A amostra de 5,0 mL de sangue periférico do paciente com suspeita de PV deve ser coletada sempre pareada com um controle normal. Ambas são submetidas a centrifugação para separação das células mononucleadas por gradiente de densidade em Ficoll-Hypaque (2000 rpm, 30 min, 22 °C), seguida por duas lavagens de 10 minutos com PBS 1x, 1500 rpm. Os botões celulares são ressuspensos em 10 mL de RPMI + 10% SFB, sem a adição de eritropoetina, contados e uma concentração aproximada de $4,99 \times 10^6 \pm 3,54 \times 10^6$ CMN são colocadas em garrafas de 25 cm² em incubadora 37 °C, 5% CO₂, 85% umidade, por 14 dias. No sétimo dia, todo o meio de cultura é trocado. Após 14 dias de cultivo, as suspensões celulares são coletadas, centrifugadas 1500 rpm, 10 min, 4 °C, ressuspensas e 1,0 mL de PBS, e é realizada a análise da população positiva para o marcador de superfície glicoforina A e negativa para o marcador de superfície CD45 por citometria de fluxo. **Resultados:** Entre os 24 casos com diagnóstico confirmado de PV, 12 (50%) deles tiveram a cultura de células mononucleadas positivas (acima de 5% de glicoforina A+/CD45-) e 12 tiveram os resultados de cultura negativos. Dos pacientes sem PV, nenhuma das culturas foi positiva. **Discussão:** A cultura das células mononucleadas com marcação de glicoforina A é um ensaio auxiliar para o diagnóstico de PV, pois é mais econômica que o ensaio convencional com metilcelulose e se mostrou altamente específica para a doença, o que pode ser útil para os pacientes com ausência de mutação JAK2V617F, principalmente quando não se tiver acesso ao teste de sequenciamento do éxon 12, que é um teste de alto custo. **Conclusão:** O ensaio de cultura de células mononucleadas sem metilcelulose com marcação de glicoforina A pode ser considerado um teste de alto valor preditivo positivo de PV.

453. RELATO DE CASO DE UMA PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM CRISE BLÁSTICA COM DUPLO CROMOSSOMO PHILADELPHIA E MONOSSOMIA DO CROMOSSOMO 17

Silva ANDS^{a,b}, Leão LBC^a, Macambira LHR^{a,b}, Junior JSS^{a,b}, Vieira PCM^{a,b}, Seabra AD^a, Cordeiro FNCD^a, Cabral CMV^a, Burbano RR^{a,b}

^a Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil

^b Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) internada em crise blástica no Hospital Ophir Loyola (HOL) em Belém, Pará, um hospital referência no atendimento oncológico na região Norte do Brasil. **Materiais e métodos:** O presente trabalho caracteriza-se como um estudo descritivo do tipo observacional, no qual as informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário da paciente. **Resultados:** Paciente S.N.S.S., sexo feminino, 44 anos, recebeu diagnóstico de LMC em outubro de 2016, sendo instituído tratamento com imatinib na dose de 400 mg/dia. Em março de 2017, no exame de monitoramento da LMC, apresentou no exame de PCR quantitativo para BCR/ABL uma taxa de 106,9048% na escala internacional (IS). Em maio de 2017, foi internada no HOL em crise blástica com quadro de febre, astenia e gengivorragia. No exame físico, apresentava palidez cutâneo-mucosa 2+/4+, febre, hipertrofia gengival e hepatoesplenomegalia. Seu hemograma mostrava anemia (Hb: 7,2 g/dL, Ht: 21%), discreta leucocitose com neutropenia (GB: 10.520/mm³, N: 210/mm³, blastos: 8.416/mm³) e plaquetopenia (13.000/mm³). O mielograma apresentava 64,3% de blastos, e a imunofenotipagem confirmava uma crise blástica mielóide. No cariótipo de medula óssea, foi observada monossomia do cromossomo 17 e a presença de dois cromossomos Philadelphia, o que foi confirmado pela técnica de Híbridização *in situ* Fluorescente (FISH), assim a fórmula cariotípica foi 46, XX, t(9;22), -17, +der(22)t(9;22). Foi iniciado protocolo quimioterápico 3 + 7 associado a dasatinibe 140 mg/dia. No entanto, ainda durante a fase de indução, a

paciente evoluiu a óbito por complicações infecciosas. **Discussão:** A LMC é uma doença hematológica clonal desordenada, que tem como característica citogenética a presença do cromossomo Philadelphia, resultante da translocação cromossômica t(9;22)(q34;q11), com possibilidades de progressão para leucemia aguda. O aparecimento de anormalidades cromossômicas secundárias em pacientes com LMC geralmente é considerado a marca registrada de fase blástica, sendo o cariótipo a técnica padrão ouro para avaliação dessas alterações secundárias. A presença de anormalidades cromossômicas, como a duplicação do cromossomo Philadelphia e a monossomia do cromossomo 17, no diagnóstico ou seu aparecimento durante o tratamento com inibidores de tirosina quinases influenciam negativamente o prognóstico, o que corrobora os nossos achados clínicos e citogenéticos. Em um estudo, após observar pacientes nas várias fases da LMC fazendo o uso de imatinib e com a maioria dos pacientes apresentando o duplo cromossomo Philadelphia, dois pacientes evoluíram para crise blástica, não resistindo ao tratamento e evoluindo a óbito devido à progressão da doença e complicações como neutropenia, caso similar ao ocorrido com a paciente relatada neste estudo. Estudos já correlacionaram as anormalidades do cromossomo 17 em LMC a um mau prognóstico, podendo estar ligado à perda de um importante gene localizado no cromossomo 17, o gene TP53. **Conclusão:** A presença de aberrações cromossômicas e anormalidades adicionais ao diagnóstico, como o duplo Philadelphia e alterações no cromossomo 17, reduz as sobrevidas global e livre de doença, aumentando a mortalidade.

454. IMBALANCE BETWEEN TOLERANT AND CYTOTOXIC FUNCTIONAL SUBSETS OF NK CELLS IN A JAK2V617F MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM MODEL

Bianco TM^a, Rocha AQA^a, Lopes IA^a, Scheucher PS^a, Silva CA^a, Mullally A^b, Kobayashi S^c, Rego EM^a, Figueiredo-Pontes LL^a

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

^b Division of Hematology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, United States

^c Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, United States

Natural killer (NK) cells are lymphocytes that play a critical role in immune response. There are three functional subsets of NK cells, based on the CD27 and CD11b markers. Tolerant NK cells are double negative (DN) for CD27 and CD11b and present low secretory and cytotoxic potential. The secretory NK cells are CD27 positive, have a great ability to release cytokines, but do not exhibit cytotoxicity properties. The cytotoxic NK cells express CD11b, release granzymes and perforins, but are less capable of secreting cytokines. Besides the cytotoxic potential, the secretory NK cells produce different cytokines, including IFN γ , TNF α , TGF β and others, which may modify the functions of the hematopoietic stem cells (HSC). We hypothesized that deregulation of the balance between subtypes of NK cells may favor HSC malignant transformation and contribute to stem cell-derived diseases. We aimed to study the activity of NK cells and their subsets in murine primary cells from MPN. NK cells subsets were quantified by flow cytometry by the use of spleen cells from a pre-established conditional vavCre knock-in Jak2V617F (Jak2VF) murine model. Mice (n = 5 per group) were euthanized between 8-12 weeks of age. For immunophenotyping, spleen cells were isolated and stained with fluorescence-conjugated antibodies against Ter119, CD19, CD4, CD8, CD3, and NK1.1, as well as CD27 and CD11b, and acquisition was performed in a FACSCanto™ II flow cytometer (BD Biosciences). Data was analyzed by the use of the Flowjo software version X. When compared to Jak2WT controls, the Jak2VF mice had lower numbers of NK cells ($1,447 \times 10^6$ versus $0,381 \times 10^6$ p < 0.05) and T cells ($0,638 \times 10^6$ versus $0,158 \times 10^6$ of the spleen; p < 0.05) among the total splenocytes. The analysis of NK subsets showed an increase in the percentages of DN NK cells (CD27⁻CD11b⁻) in the spleen of Jak2VF mice as compared to controls (14.84% versus 4.97%; p < 0.05). CD27⁺ immature and mature secretory NK (CD27⁺CD11b^{-/-}) cells also seemed to be increased in Jak2-mutated mice, but these data did not reach statistical significance (37.43% versus 17.65%; p = 0.1). On the other hand, when compared to Jak2WT controls, the Jak2VF mice presented lower percentages of CD11b⁺ cytotoxic NK cells (77.07% versus 47.80% of the spleen cells; p < 0.05). In agreement, when the expression of NK receptors was analyzed by flow cytometry, the

inhibitory NKG2A receptor was found to be higher expressed in Jak2VF NK cells as compared to non-mutated cells, while the expression of the activating receptors Ly49H and Ly49D was reduced in Jak2-mutated NK cells. In summary, when compared to controls, Jak2-mutated mice presented an increased proportion of tolerant NK cells, previously described as immature cells with low secretory and cytotoxic potential. To date, CD11b⁺/CD27⁻ tolerant cells have been observed among solid tumor-infiltrating NK cells, but have not been previously associated with MPN. Moreover, an inverted ratio between the secretory and cytotoxic NK subsets was also detected in Jak2VF animals, suggesting that a cytotoxic deficiency occurs and may contribute to the leukemic stem cell expansion. The expansion of the NK secretory potential deserves further elucidation. Our study provided new insights into the distribution of JAK2V617F NK functional subsets that may be used as future therapeutic targets for MPN.

455. A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DE IRS1/2 INDUZ APOPTOSE EM CÉLULAS BCR-ABL1 T315I

Scopim-Ribeiro R^a, Machado-Neto JA^a, Eide CA^{b,c}, Savage SL^b, Scheuchner PS^a, Rego EM^a, Tognon CE^{b,c}, Druker BJ^{b,c}, Traina F^a

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

^b Knight Cancer Institute, Oregon Health & Science University, Portland, Estados Unidos

^c Howard Hughes Medical Institute, Portland, Estados Unidos

Objetivos: Leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia hematológica resultante da ativação constitutiva da atividade tirosinoquinase da oncoproteína BCR-ABL1. O uso de inibidores tirosinoquinase revolucionou o tratamento da LMC, embora uma porcentagem significativa de pacientes desenvolvesse resistência à droga, sendo a mutação T315I um importante mecanismo de resistência. A célula-tronco leucêmica é resistente ao tratamento com mesilato de imatinibe, tornando necessária a identificação de novas proteínas envolvidas na sinalização BCR-ABL1. Nesse sentido, a identificação de proteínas cruciais que colaborem na sinalização de BCR-ABL1 pode representar alvos terapêuticos alternativos na otimização da terapia. Em células K562, o substrato do receptor de insulina-1 (IRS1) associa-se a BCR-ABL1 e ativa a via PI3K/AKT/mTOR e MAPK, sugerindo que as proteínas IRS tenham participação na biologia da LMC. NT157 foi desenvolvido como inibidor farmacológico de IRS1/IRS2, e estudo prévio do nosso grupo de pesquisa observou que o NT157 apresenta efeitos antileucêmicos em células K562. O objetivo do presente estudo foi avaliar o efeito do inibidor farmacológico de IRS1/IRS2, NT157, em modelos celulares BCR-ABL1 com mutação T315I. **Materiais e métodos:** Células Ba/F3 BCR-ABL1 e BCR-ABL1^{T315I} foram submetidas a inibição farmacológica de IRS1/IRS2 com NT157 (0,2, 0,4, 0,8, 1,6 e 3,2 µM) por 24, 48 e 72 horas e aos ensaios de viabilidade celular (ensaio de MTT), apoptose (marcação com anexina V/PI) e expressão/ativação proteica (Western blot). Para as análises estatísticas, foram utilizados teste de ANOVA e pós-teste de Bonferroni. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. **Resultados:** O tratamento com NT157 reduziu a viabilidade celular e aumentou a apoptose de maneira dependente da dose e do tempo em células Ba/F3 BCR-ABL1, mesmo em células expressando a mutação T315I. NT157 $\geq 0,8$ µM por 24 horas ($p < 0,01$) e $\geq$ NT157 0,2 µM por 48 e 72 horas ($p < 0,001$) reduziram a viabilidade de ambas as células Ba/F3 BCR-ABL1 e Ba/F3 BCR-ABL1^{T315I}. O tratamento com NT157 $\geq 1,6$ µM para células Ba/F3 BCR-ABL1 e NT157 $\geq 0,8$ µM Ba/F3 BCR-ABL1^{T315I} por 48 horas induziu aumento significativo na porcentagem de células anexina V positivas. Em células Ba/F3 BCR-ABL1 e Ba/F3 BCR-ABL1^{T315I}, NT157 inibiu a expressão de Irs1 total por meio do aumento na degradação da proteína, conforme evidenciado pelo aumento da fosforilação de Irs1 no sítio da serina 307. Em ambas as células, NT157 inibiu a ativação da via MAPK, conforme evidenciado pela redução da fosforilação de Erk1/2 em treonina 183 e tirosina 185, e NT157 não reduziu a expressão de BCR-ABL1. **Discussão e conclusões:** A inibição farmacológica de IRS1/IRS2 com NT157 reduz a viabilidade celular, aumenta a apoptose, inibe Irs1 e reduz a ativação de Erk1/2 em células expressando BCR-ABL1 na ausência ou presença da mutação T315I. Os resultados sugerem que a inibição de IRS1/IRS2 sozinha ou em combinação com inibidores de tirosinoquinase pode representar uma potencial estratégia no tratamento e maximizar o controle da resistência à doença em pacientes com LMC. Apoio FAPESP e CNPq.

456. TOLL-LIKE RECEPTOR 2 AND 4 POLYMORPHISMS DO NOT CONTRIBUTE TO THE PATHOGENESIS OF BCR-ABL NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Quirino MG^a, Macedo LC^a, Reis DMS^a, Moraes AG^a, Pagnano KBB^b, Silva SPE^c, Sell AM^a, Visentainer JEL^a

^a Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR, Brazil

^b Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^c Hospital do Câncer de Maringá, Maringá, PR, Brazil

This work aimed to investigate a possible association between toll-like receptor (TLR) gene polymorphisms and the development and evolution of BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms (MPNs). TLRs are a family of transmembrane receptors responsible for the signaling and induction of pro-inflammatory cytokines and expression of costimulatory molecules, controlling cellular processes of cell proliferation, survival, apoptosis, angiogenesis, remodeling and repair of tissues. Polymorphisms in TLR genes can change the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines, modulating the risk of infection, chronic inflammation and cancer. Although many studies have demonstrated the direct involvement of TLR signaling in the benefit of tumor cells in certain cancers, little is known about the influence of these gene polymorphisms on MPNs. This work was approved and conducted according to the norms recommended by the Ethics Committee on Human Research of the State University of Maringá. A total of 167 patients diagnosed with myeloproliferative neoplasms treated at the Cancer Hospital of Maringá, Cancer Institute of Londrina, and Laboratory of Molecular Diagnosis of Hematologic Diseases at UNICAMP and 222 healthy controls from the same region and ethnic group were evaluated. Genomic DNA was extracted by QIAamp® DNA Blood Mini Kit, Qiagen, and the concentration and purity were assessed by NanoDrop® ND-1000. The genotyping of TLR2 2258G/A (rs5743708), TLR4 896A/G (rs4986790) and TLR4 1196C/T (rs4986791) polymorphisms, as well as of the JAK2 V617F was performed by PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism). The statistical analysis was performed by the OpenEpi and SNPStats programs. The mean age was 58.67 (± 16.14) for patients and 56.23 (± 16.14) for controls. For gender, 51% of the patients and 41% of the controls were women, and 49% of the patients and 59% of the controls were men ($p = 0.06$). Among patients, 15 (8.98%) were diagnosed with myelofibrosis (MF), 50 (29.94%) with polycythemia vera (PV), 37 (22.16%) with essential thrombocythemia (TE), and 65 (38.92%) were unclassified. The JAK2 V617F mutation was found in 68.32% of patients, and the most frequent genotype was G/G for TLR2 2258G/A (99% patients and controls), A/A for TLR4 896A/G (89% patients and 91% controls) and C/C for TLR4 1196C/T (90% patients and controls). When the haplotype frequencies for TLR4 were analyzed, no significant differences between the groups were found. Finally, there was no significant association between TLR2 (2258G/A) and TLR4 (896A/G and 1196C/T) gene polymorphisms and MPN, JAK2 V617F mutation, and the specific clinical phenotypes. Although these polymorphisms are not associated with disease, other gene polymorphisms encoding TLRs and TLR pathway proteins may play a role in the etiology and pathogenesis of many malignancies, including MPNs.

457. MANIFESTAÇÃO DE LMC COM SARCOMA MIELOIDE ÓSSEO EM PACIENTE PORTADOR DE HIV

Siva GF, Negreiros ES, Mo SKG, Chiattonne A, Chiattonne RR, Chiattonne CS

Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil

Relato: Paciente JAV, 40 anos, procurou o pronto socorro do Hospital Samaritano com quadro de dor em membros inferiores, principalmente à esquerda, persistente a despeito da analgesia utilizada em casa. Foi realizada tomografia computadorizada do membro, que identificou várias lesões líticas. Foram encontradas ainda alterações no hemograma da admissão: hemoglobina 11,6 g/dL, contagem de leucócitos 153.350/mm³, com desvio até promielócitos, e plaquetas 664.000/mm³. Como antecedente pessoal, o paciente era portador do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e não aderente ao tratamento com CD4 2356/mm³. No exame físico, era discretamente hipocorado, sem demais alterações. Foi submetido ao PET-CT, que apresentou captação em esqueleto axial e apendicular, com SUV 8,1 e destruição da cortical entre T5 e L2. Foi feito o diagnóstico de leucemia mieloide crônica (LMC) a partir da identificação do cromossomo Philadelphia em sete metáfases de nove analisadas no cari-

ótimo e da quantificação de transcritos BCR-ABL do tipo p210 por biologia molecular. Foi realizada uma biópsia da lesão identificada na PET-TC, caracterizada como sarcoma mieloide. Iniciou tratamento com imatinibe 400 mg/dia antes do resultado da biópsia óssea e terapia antirretroviral com dolutegravir, tenofovir e lamivudina ainda na internação e teve alta hospitalar para seguimento ambulatorial. **Discussão:** Paciente com HIV tem risco aumentado de desenvolver neoplasias como linfoma não Hodgkin e sarcoma de Kaposi, porém sua associação com LMC tem sido raramente descrita. Segundo a literatura, esses casos apresentam predomínio entre os homens, de até 9:1, com mediana de idade de 40 anos. Na maioria dos relatos, os pacientes são sabidamente portadores do HIV quando recebem o diagnóstico de LMC. A interação entre as medicações é uma preocupação nesses casos. O imatinibe é metabolizado principalmente pelo citocromo P450, e o uso concomitante de indutores ou inibidores, como inibidores da transcriptase reversa ou inibidores de protease, pode resultar em concentrações anormais da medicação. Foram relatados efeitos semelhantes com o uso do nilotinib. Tem sido descrito que o dasatinib seria capaz de controlar a replicação do HIV-1 por meio da inibição de sua proliferação. Em geral, esses pacientes têm o curso clínico mais agressivo quando comparados aos casos HIV negativos e muitas vezes atípico, com presença de linfonodomegalias. A identificação de sarcoma mieloide é extremamente rara nessa população e sempre associada a um péssimo prognóstico. Conceitualmente, trata-se de doença caracterizada como LMC em crise blástica, porém essa situação rara de sarcoma mieloide ósseo traz grande dificuldade na escolha do tratamento mais adequado. Não há consenso quanto ao início do tratamento – se indução ou inibidor de tirosina quinase em doses mais altas. Por outro lado, é bem estabelecido o papel do transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas nessa situação. A radioterapia também teria um papel importante no sarcoma mieloide. Em casos relatados, a sobrevida variou de dias até 4 meses. Vários investigadores pesquisaram a associação da leucemia mieloide aguda ao HIV, sem sucesso. **Conclusão:** O caso relatado chama atenção para a importante associação entre HIV e LMC e o curso reconhecidamente mais agressivo nesses casos. Ressalta-se ainda a eficácia e segurança do tratamento simultâneo com necessidade de ajuste das medicações em alguns casos.

458. PERDA DA MUTAÇÃO T315I E AQUISIÇÃO DA MUTAÇÃO E255K APÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Raboni LA, Angelo S, Silva SNB, Costa L, Alexandre A, Raboni EA, Machado AZ, Funke V

Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: O desenvolvimento dos Inibidores de Tirosina Kinase (ITK) alterou o curso da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) melhorando a expectativa de vida destes pacientes. Atualmente, um dos obstáculos no tratamento da LMC são as mutações no domínio kinase do gene de fusão BCR-ABL, que conferem resistência aos ITK e progressão da doença. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com LMC que apresentou diferentes mutações no período pré- e pós-Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH). **Relato de caso:** FC, masculino, 32 anos, diagnóstico de LMC em fase crônica em fevereiro de 2012. Na ocasião, apresentava-se com 260 mil leucócitos, com desvio escalonado à esquerda, hepatosplenomegalia, avaliação citogenética com t(9;22) (q34; q11) em 100% das metafases analisadas e PCR quantitativo para BCR-ABL com 56,6% de transcritos BCR-ABL;ABL1. Iniciado imatinibe 400 mg/d em abril de 2012, com boa aderência, porém em avaliação de resposta, 9 meses após início da medicação, persistia com a citogenética com 100% de t(9;22) e PCR BCR-ABL de 18,7%. Trocado tratamento para nilotinibe 800 mg/d em junho de 2013, novamente sem atingir resposta citogenética em janeiro de 2014. Realizada troca da medicação para dasatinibe 100 mg/d e, em 9 meses de uso, não apresentava nem resposta hematológica. Na ocasião, foi encaminhado ao Hospital de Clínicas – UFPR para realização de TCTH por refratariedade aos ITK. Avaliação de outubro de 2014, mantinha PCR quantitativo positivo para o transcripto b3a2 com razão de 35,1%, e constatou-se a mutação T315I. Após diagnóstico da mutação, o dasatinibe foi suspenso e manteve-se uso de hidroxiureia 1,5 g/d até realização de TCTH alogênico aparentado em outubro de 2015. Avaliação pré-TCTH com PCR BCR-ABL de 25,66%. Recebeu condicionamento com busulfano 16 mg/kg e ciclofosfamida 120 mg/kg e imunoprofilaxia com ciclosporina

e metotrexate. Paciente não apresentou complicações graves durante o período, exceto por doença do enxerto contra o hospedeiro aguda de pele durante diminuição da imunossupressão, tratada com corticoterapia com boa resposta. Quimerismo no D + 57 pós-TCTH com 94% de células do doador. Durante o seguimento ambulatorial, houve elevação dos transcritos BCR-ABL; novembro de 2015 = 0,007%, janeiro de 2016 = 0,7%, mar/ço de 2016 = 0,24% e junho de 2016 = 8,6%. Realizada nova pesquisa de mutação do BCR-ABL em janeiro de 2016, que mostrou presença somente da mutação E255K (confirmada em nova amostra em julho de 2016). Realizada infusão de linfócitos do doador (em novembro de 2016 e fevereiro e maio de 2017) e reiniciado dasatinibe 100 mg/d em maio de 2017, até o momento apresentando resposta; último PCR BCR-ABL em abril de 2017, com razão de 1,5%. **Discussão:** As mutações no domínio kinase do gene BCR-ABL são a principal causa de resistência aos ITK. Este relato de caso mostra o desaparecimento da mutação T315I, presente em avaliação pré-TCTH e o aparecimento da mutação E255K na recaída da LMC após o transplante. A mutação T315I confere resistência a todos os ITK, exceto ao ponatinibe, e a mutação E255K caracteriza-se pela resistência ao imatinibe sendo sensível aos ITK de segunda geração (dasatinibe e nilotinibe), possibilitando a reintrodução do dasatinibe após o TCTH. **Conclusão:** Devemos sempre reavaliar o perfil de mutação do gene BCR-ABL em pacientes com LMC que apresentam perda da resposta molecular maior após TMO.

459. IDENTIFICAÇÃO DE MUTAÇÕES NO ÉXON 12 DO GENE JAK2 EM PACIENTES BRASILEIROS COM POLICITEMIA VERA

Furuzawa CR, Trindade ACG, Souza RRF, Bobotis PRS, Perazzio ADSB, Chauffaille ML

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As mutações no éxon 12 do gene JAK2 definem uma parcela de doentes com doença mieloproliferativa, a policitemia vera (PV), ou eritrocitose idiopática. As doenças mieloproliferativas compreendem um espectro de moléstias hematológicas crônicas originárias da célula-tronco hematopoética multipotente que sofreu mutação. A mutação V617F somática no gene Janus quinase (JAK2) mais frequente, que causa a substituição de uma valina por fenilalanina na posição 617, encontrada na maioria dos pacientes, já está bem descrita na policitemia vera (PV) e em metade dos casos de trombocitemia essencial (ET) ou mielofibrose idiopática (MF). No entanto, a mutação no éxon 12 é mais rara, com menos de 5% dos casos, e aparentemente com poucas descrições na população brasileira. **Objetivo:** Identificar mutações no éxon 12 do gene JAK2 em pacientes brasileiros com neoplasia hematológica, PV. **Material e métodos:** Foram analisadas 129 amostras de sangue periférico e/ou medula óssea de pacientes que procuraram o Grupo Fleury no período compreendido entre janeiro de 2013 e julho de 2017 para investigação da presença de mutações no éxon 12 do gene JAK2. O ensaio baseia-se no sequenciamento (Sanger) desse éxon, e a análise das sequências é feita utilizando-se o programa CLC Genomics Workbench versão 7.5, comparando-se a sequência consenso com a sequência referência NM04972_ENST00000381652 **Resultados:** No período de 4 anos, foram detectados cinco (3,88%) casos com as mutações: p.H538_K539del, p.Lys539Leu, p.Glu_543Asp544del, Asn542_Glu543del, H538_I540delinsLV. A idade mediana dos pacientes foi 55 anos, e havia um homem e quatro mulheres. **Discussão:** As mutações que ocorrem no éxon12 do gene JAK2 são agrupadas entre os códons 536 e 547, e prevê-se que interrompa o domínio pseudo-quinase, que gera uma proteína constitutiva ativa (Scott, 2011). Na presença da mutação no éxon12_JAK2, conclui-se o diagnóstico de doença mieloproliferativa, PV. Já diante de quadro clínico típico com resultados negativos, direcionamos para a avaliação do gene, MPL, ou outros. Scott e cols (2011) relacionaram 37 mutações, sendo 11 substituições não sinônimas, 20 variantes de exclusão e seis duplicações. A mais frequente é a mutação N542-E543del (23%), seguida por E543-D544del (11%), F537-K539delinsL e K539L (10%) e R541-E543delinsK (8%). Li e cols (2008) identificaram outras três mutações além das já descritas, H538_K539delinsL, I540_E543delinsMK, E543_D544del. Das mutações identificadas nos pacientes brasileiros, quatro já foram descritas na literatura: p.Lys539Leu, p.Glu_543Asp544del, Asn542_Glu543del, p.H538_K539del e uma ainda não, H538_I540delinsLV. **Conclusão:** A utilização de testes moleculares para a identificação das mutações no éxon 12 do gene JAK2 em pacientes com PV e alguns com eritrocitose idiopática e negativos para JAK2 (V617F) e MPL515 é de crucial importância na conclusão diagnóstica, na determinação de prognóstico e para a escolha do protocolo terapêutico adequado. De interessante,

a maioria das mutações já havia sido descrita e havia maior frequência de mulheres com idade mais jovem, em conformidade com os dados da literatura.

460. IMPORTÂNCIA DA INTEGRALIDADE ENTRE O PERFIL CLÍNICO E AS ANÁLISES MORFOLÓGICAS, IMUNOFENOTÍPICAS E CITOGÊNETICAS PARA O DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM FASE BLÁSTICA: RELATO DE CASO

Garcia CS, Senna DVG, Righes CS, Nogueira MM, Natori CH, Almeida EB

Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS), Campo Grande, MS, Brasil

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa crônica clonal resultante da translocação recíproca entre os pares dos cromossomos 9 e 22. O cromossomo anormal resultante é denominado Cromossomo Philadelphia (Ph). Esse gene híbrido produz uma proteína que possui elevada atividade tirosinocinase, e sua hiperatividade desencadeia a liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, resultando, assim, na oncogênese inicial da LMC. A LMC é caracterizada por hiperplasia mieloide, leucocitose, neutrofilia e esplenomegalia. Pode evoluir em três fases: fase crônica, fase acelerada e crise blástica (fase aguda). O objetivo deste trabalho é relatar um caso de leucemia mieloide crônica em fase blástica e ressaltar a importância clínico-laboratorial como ferramenta para estabelecimento de um diagnóstico preciso. Após a admissão do paciente no hospital, foram realizados exames laboratoriais. Para elucidação do diagnóstico, realizou-se imunofenotipagem por citometria de fluxo no aparelho BD FACSCalibur®, utilizando painel composto pelos seguintes marcadores: CD13, CD33, CD14, CD11b, CD15, CD117, CD34, HLA-DR, glicoforina A, CD61, CD56, CD42a, CD64, CD19, mieloperoxidase (MPO), CD79a e TdT e a cariotipagem de sangue periférico com bandeamento G. Como complemento ao caso clínico do paciente, foram obtidas informações por meio de revisão de prontuário eletrônico. Paciente de 67 anos com quadro de astenia, hiporexia e dores musculares difusas procurou atendimento em Unidade de Pronto Atendimento e foi encaminhado a hospital público terciário para investigação de leucocitose importante. Exames laboratoriais realizados na data de admissão do paciente no hospital mostraram elevação da enzima lactato desidrogenase (LDH) (5584 U/L), hemograma apresentando leucocitose (473750 leucócitos/mm³) com diferencial de 50% de blastos, 7% de promielócitos, 7% de mielócitos, 8% de metamielócitos, 4% de bastonetes, 19% de segmentados e 5% de eosinófilos e contagem de plaquetas normal (330000/mm³). Associando esses dados ao caso clínico do paciente, foi solicitada a realização da imunofenotipagem e da cariotipagem para confirmar suspeita de LMC em fase blástica. O perfil imunofenotípico desse paciente foi positivo para CD11b, CD15, CD13+33, CD56 e MPO. Blastos na fase agudizada da LMC podem apresentar atividade para MPO forte e expressam um ou mais antígenos associados à linhagem granulocítica, no caso desse paciente, os antígenos CD11b, CD15 e CD13+33. Também podem ser expressos antígenos da linhagem monocítica, megacarioblástica ou antígenos de diferenciação eritroide, porém não houve expressão desses no presente caso. Por meio da análise citogenética do cariótipo, constatou-se a presença do Cromossomo Philadelphia. A observação inicial de leucocitose associada a uma proporção elevada de blastos no sangue periférico e elevação da LDH poderia ser sugestiva de que o caso se tratava de leucemia mieloide aguda. Entretanto, a associação entre a clínica, os resultados laboratoriais, a análise do cariótipo e a imunofenotipagem mostraram que o diagnóstico correto era LMC em fase blástica.

461. SUSPENSÃO DO MESILATO DE IMANITIBE POR DECISÃO DE UM PACIENTE PORTADOR DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Sera GP, Cliquet DB, Santos LA, Lupion JM, Makyama MEV, Barros ACCNA, Sampaio AFS, Cliquet MG

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia, que resulta da translocação recíproca t(9;22) e codifica a

proteína híbrida BCR-ABL, a qual tem atividade aumentada de tirosina quinase. Desde o IRIS trial, o uso dos inibidores da tirosina quinase (TKIs) vem revolucionando a história natural da doença, aumentando a sobrevida em uma grande porcentagem dos pacientes devido à sua resposta molecular profunda. O uso dos TKIs é a escolha inicial para o tratamento dos pacientes com LMC na fase crônica, que devem manter a medicação por tempo indeterminado, mesmo após remissão completa. A terapêutica crônica, no entanto, está associada a adesão deficiente, devido, entre outros motivos, aos efeitos colaterais que prejudicam a qualidade de vida, como náuseas, diarreias e câimbras. Dessa forma, tem-se discutido a diminuição da dose ou a suspensão do uso dos TKIs em pacientes selecionados na fase de remissão molecular. Estudos apontam que a diminuição da dose dos TKIs pela metade mantém a resposta molecular completa e reduz os efeitos adversos; além disso, a suspensão do tratamento, após 5,8 anos do seu uso, está associada a maior probabilidade de sobrevida livre de recidiva. **Objetivo:** Relatar caso de paciente com LMC que suspendeu o uso do mesilato de imanitibe e mantém-se assintomático e com resposta molecular completa há aproximadamente 30 meses. **Materiais e métodos:** Análise do prontuário e pesquisa bibliográfica realizada a partir de plataformas digitais no mês de julho de 2017. Relatamos o caso do paciente F.S.C., 42 anos, com diagnóstico de leucemia mieloide crônica realizado em 2007, tratado desde o início com mesilato de imanitibe, 400 mg/dia. O paciente apresentou resposta molecular completa (BCR/ABL indetectável) após 12 meses de tratamento. Durante o uso inicial do medicamento, relatou efeitos colaterais comuns, como câimbras, diarreia e edema peri-orbital. Em abril de 2015, compareceu ao ambulatório, informando que, há alguns meses, não tomava o medicamento. A partir disso, foi prescrito novamente o medicamento e colhido novo BCR/ABL, cujo resultado continuou indetectável. O paciente não compareceu às consultas subsequentes. Retornou apenas 15 meses depois (julho de 2016), informando que continuou sem tomar o medicamento, ou seja, podemos considerar cerca de 20 meses sem tratamento. O paciente rejeitou a ideia de reiniciar o tratamento, o que nos levou a propor a realização de BCR/ABL trimestral, que, até o último exame, em junho de 2017 (30 meses depois da suspensão), permaneceu indetectável. **Conclusão:** É inegável que o uso dos TKIs alterou drasticamente o tratamento e prognóstico de pacientes com LMC. Mas, devido ao uso crônico da medicação, estudos atuais buscam critérios para nortear a decisão médica de interrupção do tratamento. Frequentemente somos questionados pelos pacientes sobre a possibilidade de suspensão do inibidor, e o caso relatado mostra que alguns pacientes podem suspender unilateralmente o tratamento, assumindo os riscos dessa conduta.

462. USO DE RUXOLITINIBE EM PACIENTE PORTADOR DE MIELOFIBROSE: RELATO DE CASO

Morais MMM^a, Fernandes MACF^{a,b}, Fialho ECE^b, Cruz LCBD^{a,b}, Pimenta FCF^{a,b}, Filgueiras PL^a, Campos DB^a, Lima FMO^a, Câmara ILV^a, Silva ACMV^a

^a Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

^b Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Descrever e analisar a eficácia do uso de ruxolitinibe em um paciente portador de Mielofibrose (MF). **Materiais e métodos:** O trabalho foi estruturado com base no acompanhamento clínico do paciente, na análise do prontuário e em resultados de exames. **Resultados:** E.A.J., 64 anos, masculino, natural e procedente de Jaú (SP), foi diagnosticado em serviço local com mielofibrose no dia 07/04/14. O hemograma realizado na época revelou Hb: 13 g/dL, Ht: 40% e L: 343.000 (blastos: 2% – PML: 1% – mielo: 3% – meta: 5% – bastão: 18% – segmentados: 53% – monócitos: 4% – basófilos: 0% – linfo: 16%). Realizado mielograma em abril de 2014, que sugeriu doença mieloproliferativa crônica, possivelmente uma leucemia mieloide crônica, que foi descartada após citogenética não identificar a presença do cromossomo Philadelphia e a pesquisa do BCR-ABL ser negativa. A principal hipótese passou a ser MF, iniciando-se também no dia 14/04/14 o uso de hidroxiureia. Em novembro de 2014, passou a residir em João Pessoa. Nesse momento, referia adinamia discreta e perda ponderal, estando em uso de hidroxiureia. Realizada biópsia de medula óssea, que confirmou o diagnóstico de MF, com pesquisa da mutação JAK2 negativa. Durante o ano de 2015 e o início de 2016, o seguimento foi feito com exames solicitados bimensalmente, com resultados próximos à normalidade. O hemograma realizado em dezembro de 2015 revelou Hb: 9,8 g/dL, Ht: 30%, L: 14.700, Pla: 187.000. A partir de março de 2016, os hemogramas passaram a evidenciar progressiva queda nos valores da hemoglobina, reduzindo-se a dose de hidroxiu-

reia e posteriormente trocando-a por talidomida. Uma ultrassonografia de março de 2016 revelou esplenomegalia, com baço medindo 14 cm. A leucometria passou a aumentar gradativamente, necessitando reintroduzir hidroxiureia. Miograma realizado em julho de 2016 revelou hiperplasia global das células da medula, às custas da série granulocítica, sem sinais de leucemização. A imunofenotipagem apontou 2,8% de células CD34+. Diante da pobre resposta à terapêutica empregada, em julho de 2016 foi iniciado o uso de ruxolitinibe de acordo com os níveis plaquetários, o qual teve a dose reduzida posteriormente devido à queda nas plaquetas, atingindo-se dose plena somente em dezembro de 2016. Após a introdução do ruxolitinibe, a melhora clínica e da qualidade de vida foram evidentes, porém não houve diminuição significativa do tamanho do baço, e foi visto aumento progressivo da leucometria com presença de blastos no sangue periférico, mesmo com a associação da hidroxiureia. Citogenética realizada em abril de 2017 mostrou trissomia do cromossomo 22. A pesquisa da mutação do gene ASXL1, CARL e MPL foi negativa. **Discussão:** Os estudos envolvendo o uso do ruxolitinibe demonstram como resultado a redução significativa da esplenomegalia e melhora dos sintomas debilitantes, independentemente do estado mutacional do JAK, do tipo de doença ou qualquer tratamento anterior, incluindo hidroxiureia. O paciente descrito foi beneficiado com a melhora dos sintomas sistêmicos, porém apresentou resposta pobre no que se refere à redução do volume do baço e persistente elevação da leucometria com desvio à esquerda até blastos. **Conclusão:** Diante da resposta parcial à medicação utilizada, o paciente será submetido a transplante de medula óssea alogênico.

463. LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÔNICA: RELATO DE CASO

Barbosa PS, Machado LV, Silva JARE, Madureira EL, Valviesse V, Dalcolmo S, Goveia LMC, Leporaes R, Urugo K

Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de uma mulher jovem com eosinofilia persistente e sintomas relacionados e revisar literatura. **Material e métodos:** Relato de caso e revisão de literatura. **Resultados:** Mulher jovem sem comorbidades apresenta diarreia, astenia, sudorese noturna, febre alta e cefaleia há um mês; hemograma mostrava anemia normocítica e normocrômica (Hb 9,0 mg/dL), leucocitose com predomínio eosinofílico (30.300 – 60%) e 364 mil plaquetas; prescritos antiparasitários e realizada investigação para causas secundárias, que se mostraram negativas. Evoluiu com rash cutâneo pruriginoso autolimitado e recorrente, dosagem de IgE 4330 UI/mL, dosagem de vitamina B12 466 pg/mL, biópsia de pele com infiltração eosinofílica, biópsia de medula óssea hiperplásica com eosinofilia, imunofenotipagem do sangue periférico com predomínio eosinofílico. Pesquisa de rearranjo BCR-ABL e mutação JAK2 negativas. Iniciada corticoterapia com prednisona 1 mg/kg, após 3 dias, exames de controle mostram queda na contagem eosinofílica (18.180 - > 730 cel/mm³). Na investigação para clonalidade, Fish mostrou rearranjo FIP1L1-PDGFRα em 30% das células analisadas e cariótipo feminino normal com deleção parcial do braço curto do cromossomo 4 e deleção parcial do braço longo do cromossomo 6. Exames complementares não evidenciaram lesão em órgão alvo. Iniciada terapia com imatinibe e, após 3 meses, apresentava-se em remissão clínica e hematológica (Hb 9,8 mg/dL, leucócitos 8.200 cel/mm³ 0/1/0/0/90/7/2 e 382 mil plaquetas). **Discussão:** A eosinofilia é definida como contagem de eosinófilos acima de 500 cel/mm³ no sangue periférico; pode estar associada a alergia, inflamação/infeção, neoplasia, distúrbios do metabolismo e uso de drogas. A ausência de um fator desencadeante e clonalidade, em paciente com lesão orgânica, é denominada síndrome hipereosinofílica (quando a contagem de eosinófilos é maior que 1500 cel/mm³ por mais de 6 meses). O quadro clínico pode variar desde assintomático (achado em exame de rotina) a lesão cardíaca grave irreversível (endomiocardiopatia). A leucemia eosinofílica crônica caracteriza-se por expansão clonal da célula-tronco hematopoética, com mielo ou linfoproliferação, eosinofilia persistente, com ou sem infiltração orgânica pelos eosinófilos; é necessária a presença de: (1) rearranjos envolvendo PDGFRα, PDGFR ou FGFR1, formando um neogene que codifica uma tirosinoquinase ativa, (2) ausência do cromossomo Philadelphia ou rearranjo BCR/ABL1 e (3) menos de 20% de blastos na medula óssea. Pacientes com dosagem de IgE elevada se beneficiam do uso de corticoide, e dosagem elevada de vitamina B12 e triptase sérica sugere doença mieloproliferativa. O tratamento deve ser instituído prontamente com imatinibe em dose baixa; remissão clínica e hematológica ocorre em 30 dias. **Conclusão:** Desordens eosinofílicas clonais são raras e, por dificuldade técnica, muitas vezes o diagnóstico se faz tardiamente. Leucemia eosinofílica

crônica é uma condição agressiva, com alto risco de transformação, e o diagnóstico requer análise por FISH, que identifica rearranjos envolvendo PDGFRα, PDGFR ou FGFR1. O tratamento deve ser prontamente iniciado com inibidor de tirosinoquinase para evitar dano orgânico irreversível, com resposta satisfatória em 30 dias.

464. MIELOFIBROSE E PAQUIDERMOPERIOSTOSE: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Madureira EL, Goveia LMC, Valviesse VRGA, Silva JARE, Machado LV, Barbosa PS, Dalcolmo S, Magalhães R

Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Descrição de um caso de Mielofibrose (MF) secundária a Paquidermoperiostose (PDP) e tratamento com corticoide. **Material e métodos:** Relato de caso incluindo apresentação clínica, laboratorial e tratamento. **Resultados:** A MF é uma doença caracterizada pelo aumento de fibras reticulinas, colágeno e inflamação na medula óssea (MO). Pode ser primária, quando ocorre expansão clonal de células hematopoéticas, e secundária, devido à ação de fatores de crescimento e consequente produção de colágeno na MO. As principais causas são neoplásicas, infecciosas, metabólicas e exposição à radiação. A MF secundária a PDP é uma associação rara, descrita em poucos casos na literatura. A PDP é uma doença congênita, acomete principalmente homens jovens, com o desenvolvimento de espessamento cutâneo, aumento da espessura dos ossos das extremidades e baqueteamento digital. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 30 anos, diagnóstico de PDP há 14 anos, evoluindo com anemia sintomática e necessidade transfusional, leucopenia e plaquetopenia. Foram excluídas as etiologias mais comuns de anemia e tentado uso de eritropoetina, sem sucesso. Foi realizada hematoscopia, que evidenciou hemácias em lágrima. O aspirado da MO foi seco, e a biópsia evidenciou celularidade de 40%, megacariócitos dismórficos e hipolobulados, além de deposição de colágeno e reticulina. Foi realizado diagnóstico de MF associada a PDP e iniciado prednisona. **Discussão:** Os megacariócitos são responsáveis pelas alterações na medula óssea devido à produção de fatores de crescimento, como o fator de crescimento derivado da plaqueta (PDGF), o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de transformação de crescimento beta (TGF-beta). A fibrose medular é secundária à secreção de colágeno por fibroblastos anormalmente estimulados. O mecanismo da PDP não é muito claro, estudos mostram o envolvimento plaquetário e a participação do PDGF, TGF-beta e EGF. Incluindo o nosso, apenas 24 casos de MF secundária a PDP foram reportados, segundo a nossa revisão. Trabalhos sugerem que a PDP esteja em fase avançada quando complica com MF (Tanaka H, 1991). Alguns pacientes podem chegar a níveis baixos de hemoglobina e se manterem assintomáticos (Venencie PY, 1988). Porém, nosso paciente apresentava 14 anos de doença, fadiga e vertigem. Análise recente sugere que pacientes com PDP e mutação no transportador da prostaglandina SLCO2A1 têm maior risco de desenvolver MF (Diggle CP, 2012). Nessa população, nenhum tratamento padrão é estabelecido. Suporte transfusional, reposição de ferro e anti-inflamatórios podem ser tentados. Corticoterapia foi usada em alguns casos, mostrando boa resposta hematológica e redução da fibrose na MO. Um paciente de 21 anos com PDP foi tratado com prednisolona (0,5 mg/kg) (Ninomiya S, 2011) e um de 19 anos, com PDP e deficiência de ferro foi tratado com pulso de metilprednisolona e reposição de ferro (Tanaka H, 1991). Nosso paciente foi tratado com prednisona 20 mg/dia, evoluindo com boa resposta hematológica. Não há relato de transplante alogênico nessa população. **Conclusão:** Demonstramos a rara forma de MF secundária a PDP e resposta satisfatória a corticoterapia, deixando o paciente independente de terapia transfusional. Nosso estudo indica que a corticoterapia pode ser uma alternativa terapêutica, e somente estudos adicionais poderão determinar a melhor estratégia de primeira linha nesses pacientes.

465. IMUNOFENOTIPAGEM POR CITOMETRIA DE FLUXO E LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA BCR-ABL1+ – EXISTE UM PAPEL DA CITOMETRIA NA AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA?

Maekawa YH, Takao TT, Millan NM, Silva ACT, Silva RG, Daniel DC, Santos JGR, Chereghini AT, Goncalves MV, Sandes AF

Setor de Citometria de Fluxo, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Leucemia mieloide crônica (LMC) BCR-ABL1+ é diagnosticada por meio da combinação de achados de hemograma e detecção da t(9;22)

(q34.1;q11.2) por citogenética convencional ou BCR-ABL1 por técnicas moleculares. No entanto, a classificação revisada da OMS (2016) recomenda a realização de aspirado de medula óssea em todos os casos para garantir um cariótipo completo (20 metáfases) e análise morfológica para confirmação de fase crônica da doença. Na rotina laboratorial, é comum que esses exames sejam acompanhados, mesmo na fase crônica, de um pedido de imunofenotipagem por citometria de fluxo, embora não exista uma recomendação nesse sentido. Dessa forma, o objetivo do presente estudo é avaliar o perfil imunofenotípico de pacientes com LMC e se esse exame acrescenta informações adicionais ao diagnóstico. **Metodologia:** Foram avaliadas retrospectivamente 39 amostras de medula óssea e nove de sangue periférico provenientes de 48 pacientes com LMC BCR-ABL1+ em fase crônica no diagnóstico. Para avaliação das diversas linhagens hematopoéticas, foi realizado um painel de oito cores com os seguintes AcMo: HLA-DR, CD45, CD16, CD13, CD34, CD11b, CD117, CD10, CD7, CD123, CD56, CD33, CD38, CD3, CD4, CD5, CD19 e CD20. As amostras foram adquiridas no citômetro de oito cores FACSCanto-II e analisadas pelo software Infinicyt. **Resultados:** A idade mediana dos pacientes foi de 50,5 anos (15-86), sendo 26 homens e 22 mulheres. As seguintes alterações imunofenotípicas foram detectadas: (a) hiperplasia acentuada do setor granulocítico, com relação granulócitos/linfócitos ≥ 20 ; (b) basofilia (células CD123+/HLA-DR-); (c) ausência de células dendríticas plasmocitoides blásticas; (d) diminuição acentuada do compartimento monocítico; (e) imunofenótipo anômalo das células precursoras mieloides CD34+, com expressão aberrante de CD7 em mais de 80% dos casos. Em um dos casos foi detectada uma população de 0,06% de células de linhagem B maduras e anômalas, com fenótipo de linfocitose B monoclonal (CD5+/CD20+fraco/CD23+). **Discussão:** Nossos resultados mostram que LMC BCR-ABL1+ apresenta perfil imunofenotípico típico, caracterizado por alterações em células precursoras mieloides CD34+, relação granulócitos/linfócitos ≥ 20 , basofilia e ausência de precursores de células dendríticas. Embora não seja mandatória na avaliação diagnóstica de LMC, a citometria pode trazer informações adicionais, como quantificação acurada do número de blastos mieloides, sendo útil na definição da fase crônica da LMC em casos de difícil avaliação morfológica e na detecção de neoplasias hematológicas associadas, como no caso de associação de LMC e linfocitose B monoclonal. A detecção isolada do perfil imunofenotípico descrito em casos sem exames adicionais associados sugere fortemente que a pesquisa da t(9;22)(q34.1;q11.2) ou do rearranjo BCR-ABL1 sejam realizados.

466. GENETIC POLYMORPHISMS IN THE VITAMIN D RECEPTOR (VDR) GENE IN BRAZILIAN PATIENTS WITH MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Reis DMS^a, Quirino MG^a, Silva PKS^a, Pagnano KBB^b, Silva SPE^c, Pepineli AC^a, Sell AM^a, Macedo LC^a, Visentainer JEL^a

^a Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR, Brazil

^b Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^c Hospital do Câncer de Maringá, Maringá, PR, Brazil

This case-control study aimed to evaluate a possible association between the FokI (T/C rs1544410), TaqI (T/C rs731236) and ApaI (G/T rs7975232) polymorphisms of the VDR gene in Brazilian patients with myeloproliferative neoplasms (MPN). The MPN are characterized by the clonal proliferation of a single hematopoietic stem cell, resulting in increased peripheral blood count of mature cells. The primary function of vitamin D is to promote calcium regulation and act as a modulator of the immune system. The biological effects are controlled by the VDR gene that regulates the cell cycle by inhibiting or promoting the proliferation of normal or neoplastic cells. The VDR gene contains many single nucleotide polymorphisms (SNPs) that can modify the expression and activation of vitamin D. Blood samples were collected from 161 MPN patients (diagnosed according to WHO 2008 criteria) at three Brazilian hospitals and 218 healthy controls. The JAK2 V617F mutation and VDR gene polymorphisms (FokI, TaqI and ApaI) genotyping was performed by PCR-RFLP, and the statistical analysis, by the SNPStats and Open Epi programs. Considering all individuals under study, 82 (52%) were women. Among patients, 38 (24%) were diagnosed with essential thrombocythemia (TE), 46 (30%) with polycythemia vera (PV), 15 (9%) with myelofibrosis (MF), and 60 (37%) were unidentified. One hundred and six (68.39%) patients were JAK2 V617F positive. Comparing patients and controls, there was no difference in the frequencies of FokI polymorphisms, but when stratified by gender, F/f genotype was a risk

factor for PV disease for women (OR = 3.51, 1.05–11.73) and a protective factor for men (OR = 0.32, 0.11–0.99). When we evaluated the TaqI SNP, the T/t genotype was classified as a risk factor in the over dominant model (OR = 1.70, 1.1–2.57), and for men the risk increased (OR = 2.65; 1.40–5.02). In the over dominant model, TaqI polymorphisms were associated with the clinical form PV (OR = 2.48, 1.28–4.82) and NMPI (OR = 2.84, 1.0–7.57) for men. The a/a genotype was a protective factor in the recessive inheritance model (OR = 0.51; 0.29–0.88) for ApaI, and the same was observed when comparing the clinical form NMPI (OR = 0.60, 0.40–0.91). No associations were found between the alleles and haplotypes of the polymorphisms studied and the clinical forms of the disease. Comparing the JAK2 V617F mutation and FokI, TaqI and ApaI SNPs, no associations were found with the FokI. In JAK2 V617F-negative patients, the TaqI polymorphism was presented as a risk factor in the overdominant model (OR = 2.78, 1.44–5.36), and the T/T genotype was a protective factor for men (OR = 0.28, 0.08–0.96) and a risk factor for women (OR = 2.43, 1.06–5.58). There were no significant associations between JAK2 V617F mutation and FokI and TaqI polymorphisms. However, for ApaI, the a/a genotype was more frequent in JAK2 V617F-negative patients (OR = 0.49, 0.24–0.98). Studies show that polymorphisms in the VDR gene may be associated with low vitamin D and calcium concentrations, suggesting their involvement in the regulation of cell proliferation and increased risk of MPN and other types of neoplasms such as breast cancer, melanoma, ovary and prostate. To the best of our knowledge, this is the first work linking VDR polymorphism and MPN. In this study, VDR gene polymorphisms: FokI, TaqI and ApaI were associated with MPN. Further studies are needed to establish how these SNPs and haplotypes may be involved in the immunopathogenesis of MPNs.

467. EXPECTATIVA DE VIDA DE PACIENTES COM TROMBOCITEMIA ESSENCIAL EM ACOMPANHAMENTO NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Kalil MAB^a, Kramer AS^a, Rocha GLG^a, Silveira C^a, Bender C^a, Vargas A^b, Fogliatto LM^a, Daudt LE^b, Silla LMR^b, Paz AA^b

^a Grupo de Pesquisa em Hematologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Hematologia e Hemoterapia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivos: Avaliar expectativa de vida e as causas de morte em pacientes com Trombocitemia Essencial (TE) e comparar com as informações divulgadas para a população brasileira e gaúcha, segundo os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE; www.ibge.gov.br). **Material e métodos:** Foram analisados os prontuários de todos os pacientes portadores de TE, com diagnóstico prévio e em acompanhamento no ambulatório de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que realizaram ao menos uma consulta no período de janeiro de 2015 a maio de 2017. A data e a causa de morte, registradas no atestado de óbito, utilizando o Código Internacional de Doenças (CID10), foram fornecidas pelo Núcleo de Informações em Saúde da Secretaria da Saúde do Rio Grande do Sul. **Resultados:** Foi avaliado um total de 112 pacientes. Destes, 17 (15,18%) foram a óbito até maio de 2017. A idade média do óbito foi de 78,12 anos, desvio padrão de 12,3 anos e mediana de 84 anos. As causas mais frequentes de mortalidade foram: doenças cardiovasculares (acidente vascular cerebral, fibrilação atrial, infarto) em oito pacientes (47,05%), neoplasia hematológicas em quatro (23,53%), neoplasia não hematológica em três (17,64%), e dois pacientes morreram de causas não identificadas (11,76%). **Discussão:** A literatura disponível relata que os pacientes portadores de TE apresentam a mesma expectativa de vida da população em geral. Entretanto, dada a realidade brasileira, em que o acesso da população à saúde e a prevenção de doenças cardiovasculares são restritos, uma doença crônica associada a maior risco de trombose pode comprometer a expectativa de vida. Contudo, devido ao fato de serem pacientes crônicos, realizando exames e consultas médicas regulares, a expectativa de vida pode se manter semelhante à população geral ou até mesmo superior. A expectativa de vida média no Brasil é de 75 anos e, no Rio Grande do Sul, é de 77,5 anos. As causas mais frequentes de morte no Brasil são doenças cardiovasculares e neoplasias. **Conclusão:** A população de pacientes com TE estudada e acesso ao sistema de saúde, considerando as consultas para controle da doença de base e tratamento, demonstrou expectativa de vida maior em relação à média nacional e

semelhante à estadual. As causas de morte foram similares às mais frequentemente encontradas na população, apesar de 70,6% delas possuírem potencial para serem ligadas a TE (cardiovascular e neoplasia hematológica).

468. DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC) NA GESTAÇÃO COM DESFECHOS SATISFATÓRIOS

Aroucha AQMS, Chaer LN, Thorpe EMS, Costa MFH

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Descrever dois casos de pacientes diagnosticadas com LMC na gravidez. **Material e métodos:** Relato de casos por meio de revisão de prontuários. **Resultados:** 1 – D.N.C.S, 29 anos, primigesta, 20 semanas de gestação, encaminhada do pré-natal devido a leucocitose com desvio escalonado (Hb: 7,4; HT: 23,6; leucócitos: 317.720, blastos: 2%; promielócitos: 1%; mielócitos: 5%; metamielócitos: 18%; bastões: 14%; segmentados: 47%; eosinófilos: 2%; basófilos: 7%; linfócitos típicos: 7% monócitos: 2%; plaquetas: 323.000). Realizou mielograma sugestivo de LMC, e bcr-abl foi positivo p210. Paciente foi encaminhada à obstetrícia e iniciado interferon 5 milhões de unidades (UI) três vezes na semana com doses aumentadas progressivamente, porém refratária, sendo optado pela associação de leucoaférese, sem resposta após sete sessões. Como paciente já se encontrava no terceiro trimestre, foi iniciada hidroxiureia 1 g/dia com boa resposta. Paciente evoluiu para oligoâmnio e crescimento intrauterino restrito (CIUR), sendo optado pela realização de cesariana. Feto nasceu com boa vitalidade. No puerpério imediato, permaneceu em uso de hidroxiureia e posteriormente iniciou imatinibe 400 mg/dia com boa resposta. 2 – A.M.S, 16 anos, primigesta, 22 semanas e 3 dias (DUM), veio encaminhada da pediatria com diagnóstico de LMC Philadelphia positivo (Ph) com leucocitose para acompanhamento da hematologia. Na admissão, apresentava Hb: 9,6; HT: 27,3; leucócitos: 73900; promielócitos: 2%; mielócitos: 2%; metamielócitos: 5%; bastões: 12%; segmentados: 76%; eosinófilos: 3%; plaquetas: 822.000. Foi iniciado interferon 3 milhões UI três vezes por semana com aumento progressivo até 5 milhões UI/dia. Paciente realizou cesariana com feto apresentando boa vitalidade e, após uma semana, iniciou imatinibe 400 mg/dia com boa resposta. No momento, clinicamente bem, apresentando resposta hematológica. **Discussão:** LMC é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela proliferação exacerbada de granulócitos. Está associada à fusão de dois genes, BCR (no cromossomo 22) e ABL1 (no cromossomo 9). Possui curso clínico variável, podendo se apresentar na fase crônica com blastos evidenciados em menos de 10%, na fase acelerada, de 10 a 19% das células ou ainda na crise blástica, com blastos em mais de 20% das células, caracterizando uma leucemia aguda. Outros achados são: esplenomegalia, anemia, leucocitose e plaquetose. Segundo literatura, a incidência anual de LMC na gravidez é de 1 em 100.000 casos. Porém, no Brasil, não há dados estatísticos satisfatórios, sendo as publicações baseadas em relatos de casos retrospectivos. O diagnóstico de LMC durante a gravidez pode ser mais complicado devido às alterações fisiológicas gestacionais. O curso da doença não parece alterar com a gravidez, porém há um risco maior de leucostase, trombose e insuficiência placentária, resultando em CIUR, prematuridade e maior mortalidade. Muitas pacientes diagnosticadas com LMC em idade fértil desejam engravidar, e as drogas atualmente utilizadas são teratogênicas, gerando um desafio terapêutico, devendo-se contrabalancear a sobrevivência materna e a saúde fetal a curto e longo prazo. **Conclusão:** Neste artigo, foram relatados dois casos de paciente com LMC fase crônica com cursos clínicos distintos, demonstrando a dificuldade de tratamento inicial quando diagnosticada na gravidez.

469. LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC) REFRATÁRIA A INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE COM EVOLUÇÃO PARA CRISE BLÁSTICA BASOFÍLICA: RELATO DE CASO

Rosa LI^a, Kaguyama IY^b, Habermann CE^b, Soares ACCV^a, Maciel FVR^a, Estrêla RV^a, Soares PPDST^a, Perobelli LLM^b, Viana MA^a, Souto EX^{a,b}

^a Laboratório Diagnósticos da América (DASA), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A LMC ocorre em decorrência de uma alteração clonal das células-tronco hematopoéticas e é caracterizada pela presença da translocação entre os cromossomos 9 e 22, que resulta na junção dos genes BCR e ABL, formando o gene BCR/ABL. Na era da terapia com os inibi-

res de tirosina quinase (TKI), houve mudança revolucionária na evolução da doença: os pacientes apresentam sobrevidas próximas da população normal, e a ocorrência de fase acelerada e crise blástica (CB) se tornou muito menos frequente. Porém, a resistência à terapia com inibidores de TKI pode ocorrer em pacientes com algumas mutações, como a T315I, e é um desafio terapêutico. Apesar de o cromossomo Philadelphia ser detectado em todas as linhagens hematopoéticas, a CB é mais frequentemente constituída por blastos mieloides ou linfóides B. A predominância de população basofílica na CB é uma ocorrência rara. **Pacientes e métodos:** Paciente do sexo masculino, 42 anos, com diagnóstico de LMC há 14 anos, submetido a diversas terapias, frequentemente irregulares por baixa adesão: hidroxiureia, interferon, aracytin, imatinib. Foi internado em abril de 2017 para investigação de possível crise blástica. EF: esplenomegalia volumosa. Hb: 9,3 g/dL, Ht 25,7%, GB 20.500/mm³, mielócitos 2%, metamielócitos 1%, bastonetes 5%, segmentados 26%, eosinófilos 0%, basófilos 36%, linfócitos 2%, monócitos 14%, blastos 14%, plaquetas 95.200/mm³. mielograma: presença de 65% de células blásticas. Imunofenotipagem: Presença de 57,0% de basófilos (CD13+, CD33+, CD45 moderada a alta intensidade, CD56 baixa intensidade+, CD71+, CD117 baixa intensidade, CD123+, CD9+) e 7,8% de blastos mieloides (CD2+, CD13+, CD33+, CD34+, CD64 de baixa intensidade, CD71+, CD117+, CD123+, HLA-DR+). Estudo molecular: presença das mutações E225K, F359V, T315I. **Conclusão e discussão:** Relatamos caso de paciente com diagnóstico de LMC há 14 anos com evolução pouco frequente de crise blástica basofílica e presença das mutações E225K, F359V e T315I, mostrando a evolução clonal da doença ao longo do tempo.

470. LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA CONCOMITANTE COM MUTAÇÃO DO GENE MPL: RELATO DE CASO

Herculani JECC^a, Marques MO^a, Lemos GGD^a, Borba TM^a, Bendit I^b, Ayoub FL^a, Chauffaille MLLF^a, Kerbauy FR^a, Barcelos KC^a

^a Disciplina de Hematologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever a possibilidade de sobreposições de doenças mieloproliferativas crônicas (DPMC) e leucemia mieloide crônica (LMC) e atentar a avaliação de resposta ao uso de inibidor de tirosinaquinase (ITK). **Material e métodos:** Coleta de dados em prontuário médico e revisão de literatura. **Resultados:** ILS, masculino, 68 anos, com sintomas constitucionais há 1 mês do atendimento ambulatorial. Exame físico com esplenomegalia discreta. Hemograma: Hb 11,2 g/dL, leuco 61.400/mm³ com desvio escalonado à esquerda e plaquetas 496 x 10⁹/mm³. Mielograma e biópsia de medula (BMO) compatíveis com LMC, cariótipo 46XY t(9;22)(q34;q11.2 [20]) e pesquisa molecular de BCR/ABL1: 103,7%. Introduzido imatinibe em outubro de 2015, e, apesar da redução progressiva da leucometria, não apresentou critérios de resposta hematológica completa por persistência da trombocitemia. Entretanto, houve decréscimo de BCR/ABL1, com resposta ótima de acordo com ELN13. Aventada possibilidade de outros distúrbios para trombocitemia e descartadas causas secundárias em investigação adicional. Optado por reavaliação de BMO, que continha: celularidade de 95%, relação granulocítica/eritroide de 20:1, predomínio de células maduras granulocíticas. Megacariócitos aumentados em número e agregados, com núcleos bizarros e hiper cromáticos e fibrose grau 3. Pesquisa molecular de JAK2 e CALR, ambas negativas, mas MPL positivo, configurando presença de segunda DPMC. Associada hidroxiureia ao tratamento, com queda de níveis plaquetários e manutenção de resposta molecular ao longo do acompanhamento. **Discussão:** LMC é uma malignidade clonal, caracterizada por proliferação excessiva da linhagem mieloide, associada à alteração genética cromossomo Philadelphia (Ph): t(9;22). A introdução dos ITK mudou a história natural da doença. Assim como a LMC, trombocitemia essencial (TE) é uma doença mieloproliferativa crônica, caracterizada pelo aumento dos níveis plaquetários (de causa não conhecida), e, atualmente, apresenta maior precisão diagnóstica com os avanços de biologia molecular. A mutação do gene JAK2 ocorre em 50% dos pacientes, e a mutação do gene MPL é encontrada em 4% dos portadores de TE. Inicialmente, foi documentada a mutação do gene da calreticulina e MPL nas doenças mieloproliferativas JAK2 negativas, porém já foram descritos raros casos de sobreposição de genes, principalmente em doenças Philadelphia negativas. Casos com coexistência de BCR/ABL e mutações genéticas relacionadas à DPMC são raros. Bonzheim et al., em 2015, descreveram uma sobreposição de mutações em doença Ph positiva. A fisio-

patologia dessas alterações tem levantado algumas suspeitas, autores acreditam que as mesmas acontecem em diferentes momentos, caracterizando como eventos primários e secundários. Em 2017, um grupo italiano descreveu um caso de coexistência de mutação do gene BCR/ABL e mutação CALR, diagnosticada devido a trombocitose persistente enquanto apresentava-se em remissão molecular completa. Pela rara literatura reportada envolvendo mutação MPL e Ph positivo, descrevemos esse caso. **Conclusão:** Enfatizamos a necessidade de investigação adicional quando houver uma evolução incomum dos padrões de LMC, para atingirmos melhores desfechos no tratamento dos pacientes.

MIELOMA MÚLTIPLO

471. GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL: RELATO DE CASO

Fonseca GS, Monteiro MLGDR, Reis MAD

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

Introdução: O termo Gamopatia Monoclonal de Significado Renal (MGRS) foi proposto pelo *International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group* em 2012 para designar a deposição de proteínas monoclonais no rim, com lesão do órgão. A biópsia renal é fundamental para a investigação, pois identifica a presença e o padrão dos depósitos monoclonais renais – organizados ou não. **Relato de caso:** Sexo feminino, 77 anos, internada em fevereiro de 2017 no HC UFTM devido a insuficiência renal há um ano, em piora progressiva, com síndrome nefrótica e indicação de terapia de substituição renal. Em associação com o quadro renal, mantinha bicitopenia (anemia e plaquetopenia) e, apesar de eletroforese de proteínas séricas e imunofixação de proteínas séricas serem negativas, a imunofixação de proteínas urinárias evidenciou padrão sugestivo de restrição para IgG/Kappa. Considerando a possibilidade de doença correspondente ao espectro das gamopatias clonais, realizado mielograma com amostra representativa e sem evidências de infiltração por plasmócitos (o que excluiu mieloma múltiplo). A biópsia renal evidenciou padrão membranoproliferativo com depósitos subendoteliais de IgG, Kappa, Lambda, C3 e C1q nos glomérulos. A microscopia eletrônica evidenciou depósitos fibrilares no mesângio e no espaço subendotelial. Assim, a associação dos dados clínico-laboratoriais com os morfológicos permitiu o diagnóstico de MGRS. No entanto, não houve benefício em iniciar tratamento quimioterápico por já se tratar de doença renal terminal. **Conclusão:** A biópsia renal é mandatória para a definição diagnóstica dessa entidade descrita recentemente, caracterizada por deposição renal de proteínas monoclonais oriundas de clones de pequenos linfócitos B, com implicações terapêuticas. **Palavras-chave:** Gamopatia Monoclonal de Significado Renal; Insuficiência renal; Biópsia renal.

472. EFFICACY AND SAFETY UPDATE OF DARATUMUMAB, BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE (DVD) VERSUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE (VD) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): CASTOR

Hungria V^a, Spencer A^b, Weisel K^c, Mateos MV^d, Nooka A^e, Sonneveld P^f, Quach H^g, Qin X^h, Schecter Jⁱ, Lentzsch Sⁱ

^a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^b Alfred Health-Monash University, Clayton, Australia

^c Universitätsklinikum Tübingen der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, Germany

^d University Hospital of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

^e Winship Cancer Institute, Atlanta, United States

^f Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

^g St. Vincent's Hospital, Darlinghurst, Australia

^h Janssen Research & Development, New Jersey, United States

ⁱ Columbia University Medical Center, New York, United States

Objectives: Daratumumab is a human CD38-targeting monoclonal antibody that is well tolerated and induces deep and durable responses

in patients with RRMM. We provide an update of CASTOR (NCT02136134), a multicenter, phase 3, randomized study of DVD versus Vd in RRMM. **Materials and methods:** All patients received ≥ 1 prior line of therapy and were randomized (1:1) to receive eight cycles of Vd (bortezomib: 1.3 mg/m² subcutaneously on days 1, 4, 8, and 11; dexamethasone: 20 mg orally or intravenously on days 1–2, 4–5, 8–9, and 11–12) with or without daratumumab (16 mg/kg intravenously once weekly in cycles 1–3, every 3 weeks for cycles 4–8, then every 4 weeks until progression). Bortezomib-refractory patients were ineligible. Minimal residual disease (MRD) was assessed upon suspected complete response (CR) and at six and 12 months following the first dose at sensitivities of 10⁻⁴, 10⁻⁵, and 10⁻⁶ using the clonoSEQ™ assay (Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA). **Results:** Patients received a median (range) of two (1–10) prior lines of therapy. Sixty-six per cent were previously treated with bortezomib, and 21% were refractory to lenalidomide at their last prior line of therapy. After a median follow-up of 13.0 months, progression-free survival (PFS) was significantly prolonged with DVD versus Vd (median: not reached vs. 7.1 months; hazard ratio [HR] 0.33; 95% confidence interval [CI] 0.26–0.43; $p < 0.0001$). This PFS benefit was seen regardless of the number of prior lines of therapy received, with greatest benefit observed in patients who received one prior line (median: not reached vs. 7.9 months; HR 0.22; 95% CI 0.14–0.34; $p < 0.0001$). The overall response rate (ORR) was also significantly higher for DVD versus Vd (84% vs. 63%), along with rates of very good partial response or better (62% vs. 29%) and CR or better (26% vs. 10%; $p < 0.0001$ for all). MRD-negative rates were ≥ 4 -fold higher at all three sensitivity thresholds with DVD versus Vd (10% vs. 2% at 10⁻⁵ threshold). Patients who achieved MRD negativity demonstrated prolonged PFS compared with MRD-positive patients. Thirty-seven (15%) and 58 (24%) deaths were observed in DVD versus Vd, respectively, and follow-up is ongoing. The most common grade 3 or 4 treatment-emergent adverse event was thrombocytopenia (45% vs. 33%). Updated efficacy and safety data will be presented. **Discussion:** Daratumumab in combination with Vd provided significant benefits with respect to PFS, ORR, depth of response, and MRD-negative rate versus Vd alone. No new safety signals were reported. These data continue to support the use of DVD in RRMM patients and indicate that patients with one prior line of therapy will derive the most benefit. **Conflicts of interest:** VH received fees from Amgen, Celgene, Janssen, Roche and Takeda. This study was funded by Janssen Research & Development.

473. EFFICACY OF DARATUMUMAB IN COMBINATION WITH LENALIDOMIDE PLUS DEXAMETHASONE (DRD) OR BORTEZOMIB PLUS DEXAMETHASONE (DVD) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) BASED ON CYTOGENETIC RISK STATUS

Hungria V^a, Weisel K^b, Cook G^c, Avet-Loiseau H^d, Lentzsch S^e, Sonneveld P^f, Dimopoulos MA^g, Qi M^h, Qin X^h, San-Miguel Jⁱ

^a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^b Universitätsklinikum Tübingen der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, Germany

^c St James's Institute of Oncology, Leeds, United Kingdom

^d Unite de Genomique du Myelome, CHU Rangueil, Toulouse, France

^e Columbia University Medical Center, New York, United States

^f Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

^g National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

^h Janssen Research & Development, New Jersey, United States

ⁱ IDISNA, CIBERONC, Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

Objectives: In two randomized phase-3 trials of RRMM patients, DRd (POLLUX) or DVD (CASTOR) significantly improved PFS and deepened responses compared with lenalidomide and dexamethasone (Rd) or bortezomib and dexamethasone (Vd) alone, respectively. The novel mechanism of action of daratumumab may improve the poor prognosis associated with high-risk cytogenetic abnormalities in RRMM. Therefore, we examined the efficacy of DRd and DVD among RRMM patients with high or standard cytogenetic risk. **Materials and methods:** Bone marrow aspirates were collected at screening and assessed centrally via next generation sequencing (NGS). Patients with high-risk cytogenetics included those who had one or more of the following abnormalities: t(4;14), t(14;16), or del17p; standard-risk patients were defined as those

confirmed negative for these abnormalities. Efficacy analyses included progression-free survival (PFS) and overall response rate (ORR). **Results:** Samples from 311/569 patients in POLLUX and 353/498 patients in CASTOR were assessed via NGS. In POLLUX, the median duration of follow-up was 17.3 months. Significantly longer median PFS (not reached vs. 10.2 months; hazard ratio [HR] 0.44; 95% confidence interval [CI] 0.19–1.03; $p = 0.0475$) and numerically higher ORR (85% versus 67%; $p = 0.14$) were observed with DRd ($n = 28$) versus Rd ($n = 37$) among high-risk patients, and significant improvements in these outcomes were observed in standard-risk patients treated with DRd ($n = 133$) versus Rd ($n = 113$; median PFS not reached vs. 17.1 months, respectively; HR 0.30; 95% CI 0.18–0.49; $p < 0.0001$; ORR: 95% versus 82%; $p = 0.002$). In CASTOR, the median duration of follow-up was 13.0 months. Significantly longer median PFS was observed among high-risk patients treated with Dvd ($n = 44$) versus Vd ($n = 51$; 11.2 vs. 7.2 months, respectively; HR 0.49; 95% CI 0.27–0.89; $p = 0.0167$) and also among standard-risk patients treated with Dvd ($n = 123$) versus Vd ($n = 135$; not reached vs. 7.0 months, respectively; HR 0.29; 95% CI 0.20–0.43; $p < 0.0001$). Higher ORR was also achieved with Dvd versus Vd among both high-risk (82% vs. 62%, $p = 0.039$) and standard-risk patients (85% vs. 64%, $p = 0.0003$). Concordance rates for t(4;14), t(14;16) and del17p were high (88%–98%) between NGS and FISH. Updated data, including subgroup analyses, will be presented. **Discussion:** In RRMM patients, the addition of daratumumab to standard-of-care regimens prolonged PFS and improved ORR regardless of cytogenetic risk status. Targeting CD38 by combining daratumumab with Rd or Vd appears to improve the poor efficacy associated with high-risk cytogenetic status. **Conflicts of interest:** VH received fees from Amgen, Celgene, Janssen, Roche and Takeda. This study was funded by Janssen Research & Development.

474. DARATUMUMAB, LENALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (DRD) VERSUS LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (RD) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): EFFICACY AND SAFETY UPDATE (POLLUX)

Usmani S^a, Bahlis N^b, Moreau P^c, Nahi H^d, Plesner T^e, Chari A^f, Wu K^g, Qin X^h, San-Miguel J^b, Dimopoulos MAⁱ

^a Levine Cancer Institute, Carolinas HealthCare System, Charlotte, United States

^b Tom Baker Cancer Center, Calgary, Canada

^c University Hospital Hôtel-Dieu, Beirut, Lebanon

^d Karolinska University Hospital, Solna, Sweden

^e Vejle Hospital, Vejle, Denmark

^f Tisch Cancer Institute, New York, United States

^g Janssen Research & Development, New Jersey, United States

^h Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA), Clínica Universidad de Navarra, Navarra, Spain

ⁱ National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

Objectives: Daratumumab is a human CD38-targeting monoclonal antibody that significantly prolongs progression-free survival (PFS) when added to standard-of-care regimens in patients with RRMM. We examined updated efficacy and safety data from POLLUX (NCT02076009), a randomized phase-3 study of DRd versus Rd in RRMM. **Materials and methods:** Patients with ≥ 1 prior line of therapy (LOT) received Rd (25 mg lenalidomide orally on days 1–21 of each 4-week cycle; 40 mg dexamethasone orally or intravenously weekly) with or without daratumumab (16 mg/kg intravenously once weekly for cycles 1 and 2, every 2 weeks for cycles 3–6, then every 4 weeks until disease progression). Patients refractory to lenalidomide were ineligible. Minimal residual disease (MRD) was assessed on bone marrow samples at the time of suspected complete response (CR) and at three and six months post-suspected CR at sensitivities of 10^{-4} , 10^{-5} , and 10^{-6} via next-generation sequencing (Adaptive Biotechnologies, Seattle, WA). **Results:** Patients received a median (range) of one (1–11) prior LOT. Fifty-five per cent received prior immunomodulatory drugs (18% lenalidomide). Based on previous median follow-up of 17.3 months, DRd significantly prolonged PFS (median: not reached vs. 17.5 months; hazard ratio [HR] 0.37; 95% confidence interval [CI] 0.28–0.50; $p < 0.0001$) and significantly improved the overall response rate (ORR; 93% vs. 76%, $p < 0.0001$) versus Rd. DRd induced higher rates of deep responses versus Rd ($\geq$ very good partial response: 78% vs. 45%; $\geq$ CR: 46% vs. 20%; all $p < 0.0001$) and included MRD negativity, which was > 3 -fold higher across all three sensitivity

thresholds for DRd versus Rd (25% vs. 6% at the 10^{-5} threshold). MRD-negative patients demonstrated longer PFS versus MRD-positive patients. Follow-up for overall survival (OS) is ongoing (OS events: 40 [14%] in DRd and 56 [20%] in Rd). No new safety signals were identified with longer follow-up. Updated efficacy and safety data based on approximately 25-month follow-up will be presented at the meeting. **Discussion:** DRd provided significant benefits versus Rd in terms of PFS, ORR, and MRD negativity. The favorable safety profile of DRd was maintained with longer follow-up. These data further validate the use of DRd in RRMM patients who received ≥ 1 prior therapy. **Conflicts of interest:** SZU consulted for Celgene, Amgen, Takeda, and Sanofi; received research funding from Onyx, Janssen, Sanofi, Array BioPharma, Pharmacyclics, Takeda, Celgene, and BMS; served on a speaker's bureau for Celgene, Amgen, and Takeda; and served on an advisory committee for Celgene, Skyline, Onyx, Millennium, Sanofi, and Janssen.

475. SAFETY AND EFFICACY OF DARATUMUMAB-BASED REGIMENS IN ELDERLY (75 YEARS OF AGE) PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): SUBGROUP ANALYSIS OF POLLUX AND CASTOR

Usmani S^a, Spencer A^b, Nooka A^c, Weisel K^d, Cook G^e, Bahlis N^f, Dimopoulos MA^g, Soong D^h, Qin X^h, Mateos MVⁱ

^a Levine Cancer Institute, Carolinas HealthCare System, Charlotte, United States

^b Alfred Health-Monash University, Clayton, Australia

^c Winship Cancer Institute, Atlanta, United States

^d Universitätsklinikum Tübingen der Eberhard-Karls-Universität, Tübingen, Germany

^e St James's Institute of Oncology, Leeds, United Kingdom

^f Tom Baker Cancer Center, Calgary, Canada

^g National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece

^h Janssen Research & Development, New Jersey, United States

ⁱ University Hospital of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

Objectives: Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (DRd; POLLUX) or with bortezomib and dexamethasone (Dvd; CASTOR) demonstrated prolonged progression-free survival (PFS) and tolerability compared with Rd and Vd alone, respectively, in RRMM patients. We examined the safety and efficacy profiles of DRd and Dvd in elderly (≥ 75 years of age) patients from these phase-3 studies. **Materials and methods:** Patients with ≥ 1 prior line of therapy were enrolled. All patients in POLLUX were treated until progression; CASTOR patients received eight cycles of Vd with or without daratumumab. Different daratumumab (16 mg/kg) dosing schedules were used in POLLUX (once weekly for Cycles 1–2, every 2 weeks for Cycles 3–6, and every 4 weeks thereafter) and CASTOR (once weekly in Cycles 1–3, every 3 weeks for Cycles 4–8, and every 4 weeks thereafter). Elderly patients received a reduced dexamethasone dose (20 mg once weekly). **Results:** In POLLUX, 29/286 (DRd) and 35/283 (Rd) patients were ≥ 75 years of age, with 86% and 91% having an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status ≤ 1 , respectively. With 17.3 months of median follow-up, 10% in DRd and 11% in Rd discontinued due to treatment-emergent adverse events (TEAEs). The most common ($> 10\%$) grade 3 or 4 TEAEs for DRd versus Rd included neutropenia (45% vs. 31%), hypokalemia (14% vs. 3%), pneumonia (10% vs. 11%), thrombocytopenia (7% vs. 14%), and anemia (3% vs. 20%). Twelve (41%) DRd patients experienced infusion-related reactions (IRR) and four (14%) experienced grade 3 or 4 IRR; none discontinued due to IRR. Median PFS was not reached (NR) in DRd versus 11.4 months in Rd (hazard ratio [HR] 0.19; 95% confidence interval [CI] 0.06–0.55; $p = 0.0007$), and the rate of $\geq$ complete response (CR) was significantly higher with DRd versus Rd (52% vs. 9%; $p = 0.0002$). In CASTOR, 23/251 (Dvd) and 35/247 (Vd) patients were ≥ 75 years of age, with 100% and 94% having ECOG status ≤ 1 , respectively. With 13.0 months of median follow-up, rates of discontinuation due to TEAEs were similar (15% vs. 20%). Thrombocytopenia (45% vs. 37%), fatigue (15% vs. 11%), pneumonia (15% vs. 17%), and anemia (10% vs. 11%) were the most common ($> 10\%$) grade 3 or 4 TEAEs for Dvd versus Vd. Thirteen (65%) patients reported IRR (10% grade 3 or 4) and no patients discontinued due to IRR. Median PFS was NR in Dvd versus 8.1 months in Vd (HR 0.27; 95% CI 0.12–0.61; $p = 0.0007$), and significantly higher rate of $\geq$ CR was observed in Dvd versus Vd (25% vs. 3%; $p = 0.0154$). **Discussion:** The safety and efficacy profiles of DRd and Dvd in elderly patients were generally comparable with those in the overall population in each study. These findings further support the use of daratumumab-based regimens in this vulnerable population. **Conflicts of**

interest: SZU consulted for Celgene, Amgen, Takeda, and Sanofi; received research funding from Onyx, Janssen, Sanofi, Array BioPharma, Pharmacyclics, Takeda, Celgene, and BMS; served on a speaker's bureau for Celgene, Amgen, and Takeda; and served on an advisory committee for Celgene, Skyline, Onyx, Millennium, Sanofi, and Janssen.

476. AMILOIDOSE SISTÊMICA PRIMÁRIA AL: RELATO DE CASO E REVISÃO DA FISIOPATOLOGIA DO ACÚMULO DA PROTEÍNA AMILOIDE NOS TECIDOS E ÓRGÃOS ACOMETIDOS

Arruda ABL^a, Gomes JO^a, Sampaio NF^a, Sales LA^a, Arruda AAL^a, Queiroz HA^a, Araújo JS^a, Lima AB^b, Souza R^a, Lima AIH^c

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro Universitário Estácio do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de doença genética rara caracterizada pelo acúmulo da proteína amiloide e revisar a literatura com enfoque na fisiopatologia da amiloide nos tecidos e órgãos acometidos. **Relato de caso:** Paciente sexo feminino, 47 anos, queixava-se de mialgia, hematomas em várias regiões do corpo, perda de peso e cansaço. Os sintomas já ocorriam há 6 meses sem diagnóstico. Após avaliação médica e realização de exames específicos, foi diagnosticada amiloidose primária AL. No hemograma, observaram-se alterações nos seguintes parâmetros: Hb = 7,4 g/dL; Ht 41,9%, eritrócitos = 2,62 milhões/mm³, VCM = 95,2 FL, HCM = 28,2 pg, CHCM = 29,6 g/dL, leucócitos 6.444/mm³ e contagem de plaquetas 816.000/mm³. Foram detectadas anisocromia, hipocromia e anisocitose. Com relação ao perfil renal, encontraram-se os seguintes resultados: ureia = 66 mg/dL e creatinina = 1,60 mg/dL. Na eletroforese de proteínas, foi identificada hipergamaglobulina, com presença de paraproteína. A paciente apresentou 24 mg/dL na dosagem de IgM (dentro da normalidade), 2491 mg/dL na dosagem de IgG. No ecocardiograma com Doppler, foi constatada uma imagem granular com hipertrofia (1,4 cm parede lateral), e a avaliação hepática apresentou hepatomegalia homogênea. Na biópsia de medula óssea, pôde-se observar medula óssea com plasmocitose e reação positiva ao vermelho Congo. Iniciou-se tratamento quimioterápico constituído de quatro ciclos de velcade, ciclofosfamida e dexametasona. Paciente teve uma piora no quadro clínico, e o tratamento quimioterápico foi alterado, passando a fazer uso de melfalan 2 mg, cinco comprimidos por dia durante 4 dias na semana. Durante o tratamento com o melfalan, a paciente apresentou quadro clínico de choque séptico, colangite e coledolitíase e evoluiu para o óbito. **Revisão:** A amiloidose é uma doença de depósito de um tipo de proteína extracelular, a proteína amiloide. Resulta de uma sequência de alterações no seu desdobramento, levando ao depósito de fibrilas amiloides insolúveis, principalmente em órgãos e tecidos. Dependendo da natureza bioquímica da proteína precursora, as fibrilas amiloides podem depositar-se localmente ou acometer praticamente todo o organismo. As proteínas dobradas incorretamente podem ser produzidas devido a causas genéticas ou outros fatores relacionados a inflamação crônica ou envelhecimento. Na amiloidose AL, o reconhecimento de determinados constituintes dos tecidos (por exemplo, colágeno) pelas cadeias leves pode determinar a especificidade da deposição tecidual. A demonstração da presença de depósitos amiloides requer a realização de biópsia tecidual e posterior coloração com vermelho Congo. Apesar de uma proteína precursora ser essencial à formação da substância amiloide, esta não é o único constituinte da mesma. Todas as fibrilas possuem um componente P associado a elas, que deriva do componente amiloide P do soro (SAP) e se liga à substância amiloide, independentemente da proteína que a originou. Esse componente está muito protegido contra a proteólise, contribuindo para a resistência e a não degradação da substância amiloide. Por fim, a deposição não é irreversível, pois resulta do balanço entre a produção dos precursores amiloides e a sua reabsorção.

477. PREVALÊNCIA DA DOENÇA DE CHAGAS EM CANDIDATOS À DOAÇÃO DE SANGUE, NO ANO DE 2016, NO HEMOCENTRO DE JUAZEIRO DO NORTE (CE)

Arruda ABL^a, Souza YN^a, Gomes FVBAF^b, Gomes JO^a, Gonalves RP^a, Rodrigues APO^b, Arruda AAL^a, Barros AEC^a, Oliveira AA^a, Barbosa JLJ^b

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

A doença de Chagas é uma doença tropical causada pelo protozoário flagelado *Trypanosoma cruzi* considerada negligenciada pela Organização Mundial da Saúde. Sua transmissão pode ocorrer de maneira vetorial, sanguínea, congênita, oral, sexual, por transplante de órgãos ou acidentes laboratoriais. O objetivo deste trabalho foi avaliar a prevalência de *Trypanosoma cruzi* entre os candidatos à doação de sangue e o perfil desses candidatos no Hemocentro de Juazeiro do Norte (CE), no ano de 2016. Realizou-se uma pesquisa descritiva e retrospectiva por meio de um levantamento de dados secundários contidos no setor de Tecnologia da Informação e Comunicação (TIC) do Centro de Hemoterapia e Hematologia do Ceará (HEMOCE). Para a realização da pesquisa, foram utilizados os resultados dos testes sorológicos para doença de Chagas dos candidatos à doação no ano de 2016. Os dados foram analisados estatisticamente, utilizando o software Excel 2013. Os resultados mostraram que, dos 10.487 doadores, um (0,009%) apresentou resultados positivos nos testes de triagem realizados com uma única amostra colhida no momento da doação e, após positividade desta, uma segunda amostra foi convocada ao candidato, e os testes de repetição e confirmatório foram realizados, havendo a positividade destes. Os testes de triagem e repetição são baseados na detecção de anticorpo anti-T cruzi por método imunoenzimático, ao passo que o confirmatório é obtido por método de imunofluorescência. O resultado positivo somente é confirmado por meio da realização dos três testes, porém três indivíduos (0,029%) apresentaram-se soropositivos, mas não retornaram para recolhimento de nova amostra para repetição e confirmação, não sendo possível afirmar a positividade nesses casos. A classificação quanto ao sexo e idade mostrou que o candidato à doação positivo era mulher, branca, casada, com idade superior a 30 anos. O nível de escolaridade apresentado foi o ensino fundamental II. Apesar da prevalência ter sido baixa, é preocupante o fato de que três indivíduos não retornaram para confirmar o diagnóstico, pois eles são possíveis transmissores do protozoário, visto a existência da baixa carga parasitária com a evolução da cronicidade da doença.

478. UPDATED RESULTS FROM ASPIRE AND ENDEAVOR, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, MULTICENTER PHASE-3 STUDIES OF CARFILZOMIB IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM)

Siegel DS^a, Oriol A^b, Rajnics P^c, Minarik J^d, Hungria V^e, Lee JH^f, Song KW^g, Obreja M^h, Hajek Rⁱ

^a John Theurer Cancer Center at Hackensack University Medical Center, Hackensack, United States

^b Institut Català d'Oncologia and Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

^c Department of Hematology, Mor Kaposi Teaching Hospital, Kaposvar, Hungary

^d Department of Hemato-Oncology, University Hospital Olomouc and Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University Olomouc, Olomouc, Czech Republic

^e Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^f Gachon University Gil Medical Center, Korea

^g Leukemia/Bone Marrow Transplant Program, Division of Hematology, University of British Columbia, Vancouver, Canada

^h Amgen Inc., Thousand Oaks, United States

ⁱ University Hospital Ostrava, Ostrava, Czech Republic

Objectives: In RRMM, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) was superior to Rd in ASPIRE (Stewart, N Engl J Med. 2015), and carfilzomib and dexamethasone (Kd) was superior to bortezomib and dexamethasone (Vd) in ENDEAVOR (Dimopoulos, Lancet Oncol. 2016) for the primary endpoint of progression-free survival (PFS) by independent review. We report here the safety and efficacy data after 6–7 months of additional follow-up. **Materials and methods:** Adults with RRMM who received 1–3 prior regimens were randomized 1:1. In ASPIRE, patients received lenalidomide (25 mg) on days 1–21 and dexamethasone (40 mg) on days 1, 8, 15, and 22 (28-day cycle). KRd patients received carfilzomib on days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 during cycles 1–12 (20 mg/m² [days 1 and 2 of cycle 1]; 27 mg/m² thereafter); carfilzomib was omitted on days 8 and 9 in cycles 13–18. In ENDEAVOR, Kd patients received carfilzomib (20 mg/m² on days 1 and 2 of cycle 1; 56 mg/m² thereafter) on days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 and dexamethasone (20 mg) on days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, and 23 (28-day cycle). In the Vd group, bortezomib was given (1.3 mg/m²; IV or SC) on days 1, 4, 8, and 11, and dexamethasone (20 mg) on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11,

and 12 (21-day cycle). Comparisons were per stratified log-rank test; data presented here are per investigator assessment. **Results:** In ASPIRE, 792 patients were randomized. Baseline characteristics were balanced between arms. At a median follow-up of 37.8 months (KRd) and 37.0 months (Rd), median PFS was 26.1 months (KRd) and 16.6 months (Rd) (HR = 0.67; 95% CI: 0.56–0.80; $p < 0.0001$); 18-month PFS rates were 64.5% (KRd) and 46.6% (Rd). Median time to progression (TTP) was 30.5 months (KRd) and 18.9 months (Rd) (HR = 0.62; 95% CI: 0.51–0.76; $p < 0.0001$). Median time to next treatment (TTNT) could not be estimated (KRd) and 24.3 months (Rd) (HR = 0.62; 95% CI: 0.50–0.77; $p < 0.0001$). Sixteen point eight per cent (KRd) and 19.0% (Rd) of patients discontinued due to AEs. Grade ≥ 3 AE rates were 5.9% and 2.2% for hypertension, 3.9% and 1.8% for cardiac failure, and 4.6% and 5.4% for peripheral neuropathy for KRd and Rd, respectively. In ENDEAVOR, 929 patients were randomized. Baseline characteristics were balanced between arms. At a median follow-up of 19.4 months (Kd) and 17.7 months (Vd), median PFS was 17.6 months (Kd) and 9.4 months (Vd) (HR = 0.53; 95% CI: 0.44–0.63; $p < 0.0001$); 18-month PFS rates were 48.7% (Kd) and 23.9% (Vd). Median TTP was 19.4 months (Kd) and 10.2 months (Vd) (HR = 0.50; 95% CI: 0.42–0.60; $p < 0.0001$). Median TTNT was 26.1 months (Kd) and 14.5 months (Vd) (HR = 0.49; 95% CI: 0.40–0.60; $p < 0.0001$). Fifteen point eight per cent (Kd) and 14.9% (Vd) of patients discontinued due to AEs. Grade ≥ 3 AE rates were 13.8% and 3.3% for hypertension, 5.2% and 2.0% for cardiac failure, and 2.4% and 8.6% for peripheral neuropathy for Kd and Vd, respectively. **Discussion:** Consistent with the primary analyses, these results show that incorporation of carfilzomib into treatment regimens in patients with RRMM results in clinically meaningful improvements in PFS and a favorable benefit-risk profile. Studies and editorial support funded by Amgen, Inc.

479. PROFILAXIA DE EVENTOS TROMBOEMBÓLICOS EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Santos VPCD, Souza AR, Jardim PHJSCP, Nogueira MC, Guimarães AJU

Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Avaliar a profilaxia de tromboembolismo venoso em pacientes com Mieloma Múltiplo. **Introdução:** O Mieloma Múltiplo (MM) é caracterizado por destruição óssea, anemia, insuficiência renal e deficiência imunológica.¹ Essas complicações levam a uma piora na qualidade de vida, com diminuição de sua expectativa.¹ Profilaxias e tratamento de suporte são essenciais para manejo desses pacientes.¹ **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes com MM matriculados no HEMORIO entre março de 2010 e dezembro de 2016. As variáveis analisadas foram *performance status*, obesidade, paraplegia, trombose prévia, presença de cateter venoso central (CVC), creatinina e tratamento com talidomida com relação aos episódios e uso de profilaxia para tromboembolismo venoso (TEV). **Resultados:** Total de 91 pacientes, 50 homens (54,9%) e 41 mulheres (45,1%). Mediana de idade de 50,5 anos. Obesidade em 20,9%, *performance status* zero em 43,95%, paraplegia em 12,1%, presença de CVC em 28,6%, creatinina inferior a 1,5 mg/dL em 74,7%, ausência de trombose prévia (100%), além do uso de talidomida (81,3%). Profilaxia de TEV feita em 75,8% – ácido acetilsalicílico (AAS), heparina de baixo peso molecular (HBPM) ou cumarínico. Apenas cinco pacientes (5,4%) evoluíram com trombose venosa profunda (TVP), duas relacionadas a CVC. Esses pacientes estavam em uso de alguma profilaxia (AAS ou HBPM). **Discussão:** O MM é fator de risco para TEV (incidência 8-22/1000 pessoas/ano),^{1,2} pela hiperviscosidade, inibição de anticoagulantes naturais e estado de hipercoagulabilidade relacionado a citocinas inflamatórias (aumento no fator de von Willebrand, fibrinogênio, resistência adquirida a proteína C ativada, queda nos níveis de proteína S).² Fatores inerentes ao paciente são TEV prévio pessoal/familiar, imobilidade, obesidade, paraplegia, uso de agentes estimulantes de eritropoiese, comorbidades, desidratação e doença renal. Essa taxa eleva-se no uso de talidomida, principalmente se associada a dexametasona ou poliquimioterapia.³ Nesses casos, o risco de TVP sobe em 70% na ausência de anticoagulação.³ As principais opções de profilaxia são AAS e HBPM. Quando comparados, a HBPM é mais eficaz que o AAS.⁴ O AAS é recomendado para pacientes sem ou com até um fator de risco para TEV e a HBPM, para os com mais fatores de risco.¹ Nesta coorte, todos os pacientes que tiveram TVP estavam em uso de profilaxia. **Conclusão:** A incidência de TEV encontrada no estudo foi 7,8/1000 pessoas/ano, o que é uma taxa semelhante a encontrada em estudos europeus, corroborando a importância da profilaxia de TEV.

Referências:

1. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, Zweegman S, Gay F, Kastiris E, et al.; European Myeloma Network. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica*. 2015;100:1254-66.
2. De Stefano V, Za T, Rossi E. Venous thromboembolism in multiple myeloma. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:338-47.
3. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG, San Miguel J, Barlogie B, et al.; International Myeloma Working Group. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia*. 2008;22:414-23.
4. Larocca A, Cavallo F, Bringhen S, Di Raimondo F, Falanga A, Evangelista A, et al. Aspirin or enoxaparin thromboprophylaxis for patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood*. 2012;119:933-39.

480. VALIDAÇÃO TRANSCULTURAL DO INSTRUMENTO FACT-MM PARA O PORTUGUÊS

Pupo JT^{a,b}, Souza PMR^b, Pietrocola M^b, Viera FC^{a,c}, Amaro NS^a, Bigonha JG^a, Conti FM^d, Argani IL^a, Neto JBO^b, Giglio AD^{a,e}

^a Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

^b Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^c Banco de Sangue de São Paulo (BSSP), Hospital do Coração (HCor), São Paulo, SP, Brasil

^d Target Serviços Técnicos Ltda., São Paulo, SP, Brasil

^e Hospital do Coração (HCor), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: O FACT-G (Funcional Assessment of Cancer Therapy) é um instrumento de avaliação de qualidade de vida em pacientes oncológicos traduzido e validado para diversos idiomas, incluindo o português, porém a sua abordagem complementar ao MM (Mieloma Múltiplo) não havia recebido essa validação. Dessa forma, o objetivo deste trabalho é descrever o processo de validação transcultural da tradução do instrumento FACT-MM do inglês para o português. **Método:** Fase 1: Duas traduções dos itens MM1 e LEU3 – FACT-MM do inglês para português com reconciliação e versão ao idioma de origem e por fim, revisão de quatro experts bilíngues independentes. Fase 2: Aplicação dos subitens e questionário dirigido ao entendimento a dez pacientes com MM nativos de língua portuguesa. **Resultados:** Reconhecimento do processo de tradução em sua primeira versão. Aplicado aos dez pacientes com MM sem dificuldade relatada no entendimento, assim como não acharam irrelevantes ou ofensivos e não fizeram sugestão de mudança. **Discussão:** Apesar dos ganhos de respostas com as novas terapêuticas desenvolvidas nos últimos anos, o MM é conhecidamente uma doença incurável e extremamente sintomática, acarretando prejuízos à sua qualidade de vida e tolerância ao tratamento, sendo, portanto, uma preocupação atual. Entretanto, para que a mensuração de sintomas subjetivos como a fadiga possa ser interpretada igualmente entre diversos avaliadores deve haver um investimento na elaboração e validação de escalas de qualidade de vida, assim, o processo de validação da tradução de um instrumento deve respeitar uma metodologia. Neste trabalho, como continuidade da metodologia de tradução, o questionário referente ao entendimento da tradução do inglês para o português do FACT-MM foi aplicado a uma população de pacientes atendidos em um ambulatório universitário brasileiro com o único pré-requisito de ser alfabetizado, por acreditar que seria um bom reflexo da população brasileira. **Conclusão:** O FACT-MM teve sua tradução do inglês para o português validada, respeitando a metodologia proposta e sem necessidade de readequação, permitindo que esse instrumento possa ser usado em nossa população.

481. VALOR PROGNÓSTICO DOS CRITÉRIOS CRAB NAS GAMOPATIAS MONOCLONAIS

Andrade CS^a, Oliveira GB^b, Saad STO^b, Souza FVP^b

^a Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil

^b Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

O mieloma múltiplo (MM) corresponde a 10% das neoplasias hematológicas e 1% do total de cânceres. Além do MM, outras gamopatias monoclonais são relevantes, como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI) de alta prevalência em idosos e a leucemia plas-

mocitária. O quadro clínico clássico cursa com hipercalcemia, falência renal, anemia e/ou lesão óssea (sintetizados pelo acrônimo “CRAB”). Na realidade atual de tratamentos à base de imunomoduladores e inibidores de proteassoma, o papel do “CRAB” como fator preditor de sobrevida é controverso. Sendo assim, o objetivo de nosso estudo foi avaliar o impacto das variáveis clínicas (“CRAB”) e do estadiamento clínico ISS sobre a sobrevida global de pacientes tratados com quimioterapias à base de talidomida em serviço público de referência nacional. Foram incluídos 110 pacientes com gamopatas monoclonais diagnosticadas entre 2012 e 2015: sete com GMSI, 97 com MM e seis com leucemia plasmocitária. Foi realizada a coleta retrospectiva de dados clínicos e laboratoriais de interesse ao diagnóstico: hematológicos (dados de hemograma completo), renais (dosagem de creatinina e ureia, clearance de creatinina), acometimento ósseo (radiografias e PET-TC), além de dosagens séricas de lactato desidrogenase, beta2microglobulina, IgA, IgG e IgM. Consideramos os critérios “CRAB” alterados de acordo com a definição atual de mieloma sintomático, conforme publicação do IMWG (Rajkumar SV, Lancet 2014). Também foram avaliadas variáveis demográficas (sexo, idade), estadiamento ISS e potenciais marcadores de imunossupressão (relação linfócitos/monócitos e presença de imunoparesia). A relação entre sexo feminino e masculino foi de 5:4 e a média de idade no momento diagnóstico, de 65,5 anos (39-87), sem diferença entre os sexos. As variáveis clínicas alteradas mais comuns no diagnóstico foram doença óssea osteolítica (63%), imunoparesia (60%), anemia (58%), insuficiência renal (37%) e hipercalcemia (25.5%). Quanto ao estadiamento, encontramos 14 pacientes classificados como ISS I (13%), 23 no ISS II (22%) e 70 pacientes no ISS III (65%). Com tempo médio de acompanhamento de 49 meses, em análise univariada, as variáveis clínicas diagnósticas associadas a maior risco de mortalidade foram anemia, hipercalcemia, insuficiência renal, infiltração medular acima de 60% de plasmócitos, desidrogenase láctica elevada e estágio ISS III. Na análise multivariada, hipercalcemia (razão de riscos de 4,2) e insuficiência renal (razão de riscos de 2,6) se mostraram variáveis independentes associadas ao maior risco de mortalidade. Em nosso meio, devido à escassez de dados epidemiológicos sobre o perfil de nossos pacientes, pouco se sabe sobre a relevância de algumas variáveis clínicas no desfecho de pacientes com gamopatas. No presente estudo, demonstramos que há de fato diagnóstico tardio da doença, em que 65% dos casos se apresentaram com doença em estágio ISS III. Outro achado importante é que, mesmo com tratamentos à base de talidomida e alquilantes, as variáveis clássicas definidoras de mieloma sintomático (“CRAB”) são as mais relevantes, mostrando aumento de risco de desfecho desfavorável aos pacientes, particularmente a hipercalcemia e a insuficiência renal. Nosso trabalho, de natureza unicêntrica e retrospectiva, tem várias limitações, mas sugere que as variáveis “CRAB” ainda são relevantes, sobrepondo-se inclusive ao sistema ISS na predição de desfecho em modelo multivariado.

482. ASCITE PLASMACÍTICA: RELATO DE CASO

Soares MAP, Oliveira RD, Gomes RP, Rosa EL, Américo AD, Moraes PHA, Via PHT, Molla VC, Oliveira LCO

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia caracterizada por uma expansão clonal de células plasmáticas malignas, que se acumulam na medula óssea, levando a anemia, citopenias, hipogamaglobulinemia, lesões ósseas osteolíticas, hipercalcemia e disfunção renal. Aproximadamente 1-2% dos pacientes com MM possuem doença extramedular (DEM) na ocasião do diagnóstico e 8% desenvolvem durante o curso da doença. A presença de DEM, incluindo a presença de derrames cavitários, como a ascite plasmacítica, está associada a má resposta a terapia e redução da sobrevida. **Caso clínico:** Paciente NVE, 72 anos, sexo feminino, branca, diagnosticada em setembro de 2014 no HC-FMRP-USP com MM secretor de cadeia lambda, DS IIIB, ISS 3. No diagnóstico, apresentava os seguintes exames laboratoriais: hemoglobina 6,6 g/dL, creatinina 2,69 mg/dL, cálcio total 9,8 mg/dL e pico monoclonal de 0,24 g/dL. A paciente foi submetida a oito ciclos de CTD (ciclofosfamida, talidomida e dexametasona), evoluindo após o término do tratamento com critérios de resposta completa. Em janeiro de 2017, apresentou quadro de síndrome colestatática, sendo realizada ultrassono-

nografia abdominal e evidenciada a presença de lesão tumoral periam-pular de 2,1 x 2,0 x 2,6 cm. Encaminhada para realização de CPRE para descompressão da via biliar e biópsia da lesão, que revelou tratar-se de plasmocitoma. Quando informada sobre suspeita de recaída da doença, paciente se recusou a realizar nova biópsia de medula óssea ou mielograma. Em fevereiro de 2017, a paciente evoluiu com aumento progressivo do volume abdominal à custa de ascite volumosa. Paracentese diagnóstica e de alívio revelou celularidade de 14.000 glóbulos brancos, com 98% dessa população correspondendo a plasmócitos. Imunofenotipagem do líquido ascítico revelou população CD45+, CD56+, CD138+ e positiva para cadeia lambda intracitoplasmática. Paciente recusou-se a prosseguir com investigação e propostas terapêuticas, evoluindo para óbito em 2 semanas. **Discussão:** A presença de efusões no paciente portador de MM é relativamente comum, ocorrendo em 6% dos casos, com a maioria deles sendo de etiologia benigna. Porém, o envolvimento mielomatoso dos fluidos cavitários (pleura, pericárdio e peritônio) é raro, ocorrendo em < 1% dos pacientes. O acometimento pleural é o mais comum. Uma análise de 797 pacientes durante 20 anos demonstrou a presença de envolvimento mielomatoso em fluidos cavitários em apenas 13 pacientes, em um total de 21 amostras de fluidos, sendo 18 de líquido pleural, duas de líquido pericárdico e apenas uma de líquido ascítico. A ascite plasmacítica é uma complicação rara do MM e geralmente se desenvolve devido a infiltração hepática com hipertensão portal ou infiltração peritoneal pelas células neoplásicas. Geralmente está associada a péssimo prognóstico e redução de sobrevida, com relatos mostrando uma sobrevida média de 1,5-2 meses a partir do desenvolvimento da ascite, assim como no caso relatado. O tratamento se baseia em quimioterapia e transplante autólogo de medula óssea nos pacientes elegíveis. **Conclusão:** A ascite plasmacítica é uma complicação rara dos pacientes portadores de Mieloma Múltiplo e está associada à doença avançada e a pior prognóstico dos pacientes acometidos.

483. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO EM HOSPITAL DE CURITIBA (PR)

Uiema LA, Longo B, Fernandes A, Romani RF

Hospital do Idoso Zilda Arns, Curitiba, PR, Brasil

Introdução: Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia plasmocitária, responsável por aproximadamente 1% de todas as malignidades e por 10% das neoplasias hematológicas, sendo o diagnóstico realizado com a mediana de idade aos 70 anos. Os acometimentos orgânicos principais consistem em anemia, insuficiência renal, lesão óssea e hipercalcemia. **Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes com MM, bem como descrever alterações laboratoriais dessa enfermidade num hospital de referência em atendimento geriátrico. **Metodologia:** Trata-se de um trabalho retrospectivo descritivo por meio de análises de prontuários eletrônicos de Hospital de Curitiba no período de janeiro de 2014 a novembro de 2016. Foram incluídos todos os pacientes com diagnóstico de MM internados nesse período e analisadas as evoluções diárias e exames laboratoriais e de imagem. Variáveis coletadas: idade, sexo, comorbidades, anemia, infecções, alteração da função renal, acometimento ósseo, sinais de hiperviscosidade, alterações neurológicas, cardiovasculares e cutâneas, bem como dosagens séricas de cálcio, lactato desidrogenase (LDH), albumina, beta-2 microglobulina, proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), eletroforese de proteínas e imunofenotipagem. O diagnóstico de MM se deu por meio de critérios adotados pela International Myeloma Working Group. **Resultados e discussão:** No presente estudo, no período de 35 meses, foram diagnosticados 17 pacientes com MM, com predomínio no sexo masculino e mediana de idade de 69 anos. As manifestações clínicas mais comuns foram astenia e perda ponderal, seguidas por hiporexia e dor óssea. Com relação à imunoglobulina secretada, 47,05% eram de cadeia leve. Considerando a TFG inferior a 90 mL/min/1,72 m², 88,2% dos pacientes apresentavam insuficiência renal na admissão. O cálcio sérico esteve alterado em oito pacientes (47%), dos quais três foram considerados com hipercalcemia moderada e nenhum com hipercalcemia grave. Todos os pacientes apresentaram anemia e enquadraram-se no estágio III do International Staging System (ISS). **Conclusão:** Este estudo traçou o perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com MM num hospital de Curitiba com predomínio geriátrico. Houve uma tendência a ser um diagnóstico tardio e em fase avançada da doença.

484. RATES OF PERIPHERAL NEUROPATHY (PN) IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM) TREATED WITH CARFILZOMIB VS. COMPARATORS IN PIVOTAL PHASE 3 TRIALS

Niesvizky R^a, Hungria V^b, Ho PJ^c, White DJ^d, Zhou L^e, Iskander KS^e, Rosinol L^f

^a Center for Myeloma, New York Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, New York, United States

^b Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brazil

^c Institute of Haematology, Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia

^d Dalhousie University and QEII Health Sciences Centre, Halifax, Canada

^e Amgen Inc., Thousand Oaks, United States

^f Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clinic, Barcelona, Spain

Objectives: PN is a dose-limiting toxicity for some anti-MM agents, such as the proteasome inhibitor (PI) bortezomib (V). Carfilzomib (K), a novel irreversible PI associated with low PN, was evaluated in two recent phase-3 studies in RRMM patients. This analysis evaluated PN rates in ASPIRE (Stewart, N Engl J Med. 2015) and ENDEAVOR (Dimopoulos, Lancet Oncol. 2016). **Materials and methods:** PN rates in ASPIRE (K [27 mg/m²]-lenalidomide [R]-dexamethasone[d] [KRd] vs. Rd in relapsed MM) and ENDEAVOR (Kd [K 56 mg/m²] vs. Vd in RRMM) were evaluated. Grade ≥ 2 PN during treatment, patient-reported outcomes (PROs; QLQ-C30 pain, FACT/GOG-neurotoxicity subscales), and progression-free survival (PFS) in patients with baseline (BL) history of PN are reported. **Results:** In ASPIRE, grade ≥ 2 PN rate was low (8.9% [KRd] vs. 8.0% [Rd]; odds ratio [OR] and 95% confidence interval [CI]: 1.132 [0.683, 1.876], p = 0.6850). Pain subscale scores were similar between arms (LS mean [LSM] difference [95% CI]: -1.02 [-3.77, 1.73], p = 0.47). Median (95% CI) PFS was longer with KRd (24.2 months [19.6, NE]) versus Rd (14.8 months [7.4, NE]) for patients with BL grade ≥ 2 PN (hazard ratio [HR] and 95% CI: 0.695 [0.321, 1.507]). In ENDEAVOR, grade ≥ 2 PN rate during the study (prespecified key secondary endpoint) was significantly lower with Kd versus Vd (6.0% vs 32.0%; OR [95% CI]: 0.137 [0.089, 0.210]; p < 0.0001). Patients had significantly improved pain (LSM difference [95% CI]: -2.35 [-4.30, -0.39], p = 0.0186) and neurotoxicity subscale scores with Kd versus Vd (LSM difference [95% CI]: 0.84 [0.40, 1.28], p = 0.0002). Median (95% CI) PFS improved with Kd (18.6 months [10.20, NE]) versus Vd (5.6 months [4.47, 7.40]) in patients with BL history of grade ≥ 2 PN (HR [95% CI]: 0.42 [0.266, 0.677]). **Discussion:** In ENDEAVOR, Kd resulted in less PN versus Vd; in ASPIRE, PN rate was similar for KRd versus Rd. PFS was longer with KRd and Kd versus Rd and Vd, respectively, including in patients with BL grade ≥ 2 PN. Improved pain and neurotoxicity outcomes with K may be attributed to better disease control and/or lower PN rates. **Support by:** Amgen, Inc.

485. CICLOFOSFAMIDA, TALIDOMIDA E DEXAMETASONA COMO TERAPIA PARA SÍNDROME DE POEMS: UMA SÉRIE DE CASOS

Filho STSC^a, Holanda LRD^a, Freitas MAV^a, Chaves PVA^a, Manicoba RS^a, Bezerra TS^a, Melo RCR^a, Amorim DJB^a, Moreira MJB^a, Maciel JFR^b

^a Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

^b Liga Contra o Câncer do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil

Introdução: A síndrome de POEMS (polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína monoclonal, alterações da pele), também conhecida como síndrome de Crow-Fukase, caracteriza-se pela presença de um distúrbio de células plasmocitárias monoclonais, neuropatia periférica e uma ou mais das seguintes características: mieloma osteosclerótico, doença de Castleman, aumento dos níveis de fator de crescimento endotelial vascular sérico (VEGF), organomegalia, endocrinopatia, edema, alterações típicas da pele e papiledema. Manifesta-se preferencialmente na quinta década de vida, sendo mais comuns em homens. O diagnóstico requer a presença de polineuropatia, pico monoclonal e pelo menos um critério menor em exame físico, imagem ou avaliação laboratorial. A terapêutica é focada no distúrbio plasmoproliferativo e baseia-se em radioterapia, quimioterapia ou transplante autólogo de medula óssea, de maneira isolada ou combinada. **Objetivo:** Avaliar a eficácia e segurança da

ciclofosfamida, talidomida e dexametasona em três pacientes portadores de síndrome de POEMS. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de três pacientes por meio de revisão de prontuário. **Resultados:** Foram analisados três pacientes, sendo dois do sexo feminino e um do sexo masculino, com idade média entre 50 e 70 anos. Apresentaram em comum polineuropatia e presença de pico monoclonal na eletroforese de proteínas (critérios maiores) associados a lesões osteoescleróticas (critério menor). Apenas um dos casos evoluiu com alterações de pele, organomegalias e hipogonadismo. Os três pacientes foram tratados com ciclofosfamida, talidomida, e dexametasona, evoluindo com diminuição dos sintomas. **Discussão:** Após instituição da terapêutica, observou-se melhora clínica e laboratorial dos pacientes, isto é, redução da neuropatia periférica e ausência de pico monoclonal. **Conclusão:** Reafirma-se a importância da identificação precoce da síndrome de POEMS com o intuito de expandir as possibilidades terapêuticas, estimulando a suspeição clínica e utilização da tríade terapêutica proposta, visto que possui eficácia e segurança. **Palavras-chave:** POEMS; Tratamento; Quimioterapia.

Referências:

1. Rajkumar SV. POEMS syndrome. 2017. Disponível em: [https://www.upToDate.com/contents/poems-syndrome?source=search_result&search=síndrome de Poems&selectedTitle=118](https://www.upToDate.com/contents/poems-syndrome?source=search_result&search=síndrome%20de%20Poems&selectedTitle=118). Acessado em 4 de agosto de 2017.
2. Pinto Neto JV. Síndrome de POEMS (mieloma osteoesclerótico). Rev Bras Hematol Hemoter. 2007;29:98-102.
3. Czeckzo LEA, Ferreira AM, Romanzini NB, Camina RH, Paiva ES. Síndrome de POEMS associada à doença de Castleman. Relato de caso e revisão da literatura. Rev Bras Clin Med. 2013;11:85-8.

486. A JORNADA DO PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO NO BRASIL: PERCEPÇÕES DO TRATAMENTO

Lobo TC, Melo NVM, Steagall MA, Fedozzi F, Loggetto SR

Associação Brasileira de Leucemia e Linfoma (ABRALL), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Caracterizar a jornada do paciente com Mieloma Múltiplo (MM) no Brasil. **Material e métodos:** Estudo observacional, analítico e transversal. Realizado inquérito telefônico entre março e maio de 2017. Incluíram-se 200 pacientes com diagnóstico de MM cadastrados no banco de dados, selecionados por amostragem aleatória simples. **Resultados:** Entre os entrevistados (maioria regiões CO, SE e S), 55% eram homens, entre 30-91 anos, 84% usam SUS, 69% tiveram sintomas associados ao MM (26% dor lombar, 26% dor óssea, 11% fadiga, 10% fratura). A maioria com mais de 50 anos (84,5%), destes, 55% com mais de 60 anos e 45% com menos de 59 anos. Embora 55% dos casos tenham procurado atendimento médico em até 3 meses do início dos sintomas, o diagnóstico demorou mais de 6 meses em 45% dos casos (29% mais de 1 ano). Consulta ambulatorial (58% clínico geral, 29% ortopedista) foi o caminho inicial em 80% dos casos, com 20% procurando primeiro o pronto socorro (encaminhados para ortopedista em 51% e para o clínico geral em 46% dos casos). As dificuldades para se estabelecer o diagnóstico foram passar por vários médicos antes de definir o diagnóstico (37%), conseguir consulta com hematologista (23%) e dúvida com relação ao diagnóstico (20%). Em 50% dos casos, o encaminhamento para o hemato demorou entre 1-6 meses. Uma vez definido o diagnóstico, o tempo para iniciar o tratamento foi de até 30 dias em 19,5% dos casos, porém a maioria (69%) demorou 1-3 meses. No momento da entrevista, 49% dos pacientes estavam em remissão. O tempo médio de convivência com a doença foi 6 anos. As principais terapias anteriores foram TMO autólogo, dexametasona (dexa) e talidomida (tali) e, para quem estava tratando, foram dexa, bortezomibe e tali. Dos pacientes em tratamento durante a pesquisa, 44% estavam em 1ª linha, 19% em 2ª linha, 31% em 3ª linha e 6% acima de quatro linhas de tratamento. Dos pacientes, 91% foram refratários ou recidivaram, necessitando utilizar outras linhas de tratamento. A maioria recidivou entre 1-3 anos (58%) e 13% com menos de um ano. A principal dificuldade no tratamento da recidiva/refratariedade foi a falta de acesso ao medicamento indicado. Embora 84% estivessem satisfeitos com o tratamento, 25% apresentaram queixas com eventos adversos e 45% relataram falta de acesso a novos medicamentos. **Discussão:** Apesar de maior incidência em idosos, o diagnóstico em pacientes mais jovens (30-59 anos) tem aumentado. Diferentemente da literatura, o número de homens acometidos é semelhante ao de mulheres. Fatores que atrasam o diagnóstico incluem demora para procurar um médico, demora para fazer o diagnóstico, consulta com diferentes especialidades antes de ser encaminhado para o hemato

e a demora em conseguir consulta com o hemato. O tratamento da recidiva/refratariedade teve como dificuldade a falta de acesso a fármacos em 25 pacientes, com 60% realizando processo judicial para acessar o tratamento. **Conclusão:** No Brasil, pacientes cada vez mais jovens têm sido acometidos pela doença. É preciso melhores práticas de educação médica (especialmente na clínica geral e ortopedia), objetivando um manejo clínico qualificado para a detecção oportuna da doença. Por meio de uma clínica adequada, melhores encaminhamentos são produzidos. Para os usuários da saúde, são necessárias ações de orientação com relação aos sinais e sintomas do MM, uma vez que o envelhecimento da população é proporcional à incidência da doença.

487. CURSO CLÍNICO E RESULTADOS DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO COM TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS NO HCPA ENTRE JANEIRO DE 2003 E DEZEMBRO DE 2014

Freja AFG, Bittencourt R, Durigon G, Vargas A, Ludwig MV, Molin CF, Torres HI, Fogliatto L, Silla L, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

O transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) é considerado o tratamento padrão para pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) com menos de 70 anos e/ou com outras gamopatias, como a amiloidose. Apesar do TACTH em MM não ser curativo, há evidências de maior sobrevida livre de progressão (SLP) e melhor qualidade de vida com períodos sem tratamento em relação aos pacientes tratados apenas com quimioterapia. Os resultados desses estudos mostram sobrevida global de 60% a 5 anos e SLP de 31 meses, com mortalidade relacionada ao transplante em torno de 4%. O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) tem experiência no tratamento de pacientes com doenças oncológicas e transplante de órgãos, incluindo os TACTH. **Objetivos:** Mostrar neste trabalho a nossa experiência em um período de 11 anos com pacientes com MM associado ou não a outras gamopatias que receberam TACTH. A amostra total foi composta por 84 pacientes com MM do HCPA. **Métodos:** Estudo retrospectivo de análise de prontuário de pacientes com MM submetidos a TACTH no período de janeiro de 2003 e dezembro de 2014. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de MM (segundo critérios do Myeloma Working Group), tratados com TACTH. As variáveis clínicas analisadas foram: idade no TACTH, gamopatia associada, tipo de imunoglobulina envolvida, esquema do tratamento prévio a TACTH, status do MM no momento do TACTH segundo IWGM, tipo de mobilização, número de células-tronco hematopoéticas coletadas e infundidas, tipo de condicionamento, dia do início da neutropenia, dias de neutropenia, dia da pega, tempo em meses da recaída, segundo TACTH, e mortalidade. As associações foram realizadas por meio do teste χ^2 e o p foi considerado significativo $< 0,05$. **Resultados:** A amostra total contou com 84 pacientes, com mediana de idade de 54 anos (32-67); na maioria, homens (56%); 28% com subtipo IgG e 17% cadeia leve Lambda. A maioria (70%) dos pacientes recaiu, e destes, 44%, equivalente a 37 pacientes, apresentaram recaída precoce (considerada < 24 meses). Do total da amostra, 40 pacientes vieram a óbito, sendo que 33% destes tinham recaído precocemente. Houve relevância estatística na associação entre mortalidade e recaída ($p = 0,001$) e entre o tipo de remissão pré-TACTH e a mortalidade ($p = 0,013$). **Discussão:** Os achados neste trabalho foram semelhantes à informação disponível na literatura. Demonstraram que o resultado na sobrevida é melhor quando o status do MM pré-TACTH é remissão completa. **Conclusão:** O estudo demonstrou relevância estatística entre a recaída precoce pós-TACTH e a mortalidade; entre o tipo de remissão do MM pré-TACTH e a mortalidade. Não demonstrou significância estatística ao comparar as recaídas e a mortalidade associadas a outras variáveis clínicas analisadas.

488. EVALUATION OF SURVIVAL IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS POST-AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION BASED ON MINIMAL RESIDUAL DISEASE STATUS

Ikoma MRV, Almeida LL, Bortolucci CM, Simioni AJ, Conti JE, Penitenti M, Mattos ER, Souza MP, Colturato VAR

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brazil

Introduction: The use of flow cytometry (FCM) for minimal residual disease (flowMRD) in multiple myeloma (MM) has increased, because it is

useful to distinguish malignant from benign plasma cells, with a high sensitivity (10^{-6} by next generation flow). The aberrant phenotypes, which are present in 90% of the patients, are very stable after therapy, allowing the detection and quantification of the abnormal clones. MRD status on day 100 after autoSCT has been described as the most important prognostic factor in MM outcome. We show here a retrospective analysis of the survival curves of MM patients post-autoSCT, according to the MRD status. **Material and methods:** Flow MRD results of MM patients were evaluated: 120 pre- and 184 post-autoSCT, from January 2012 to May 2017, ages 29 to 73 years. FCM: one or two 8-color tubes were used for MM according to Euroflow protocols, using bulk lysates to sample concentration, allowing the acquisition of five to 10 million events to achieve a sensitivity of 10^{-5} to 10^{-6} . We also compared the difference in MRD detection using one or two tubes, by qui-square test. Statistical analysis was performed by SPSS software (IBM)®. Kaplan-Meier curves were used for overall (OS) and cumulative relapse incidence (CRI). The median follow-up was 12.36 (0.4 to 75) months. **Results:** In the pre-SCT evaluation, 38 (32%) patients had MRD^{neg} ($< 0.001\%$) and 82 (68%) had MRD^{pos} (0.001% to 33.9%). The OS was 77% versus 69% ($p = 0.22$), and the CRI was 41% versus 63%, respectively ($p = 0.04\%$). On day + 100 post auto-SCT, 116 (63%) patients had MRD^{neg} and 68 (37%) had MRD^{pos} (0.001% to 48%). The OS was 77% versus 74% ($p = 0.145$), and the CRI was 56% versus 47%, respectively ($p = 0.472\%$). Eighty-one per cent of the patients with MRD^{pos} underwent consolidation and/or maintenance therapy, based on one or more drugs, such as proteasome inhibitor, dexamethasone, cyclophosphamide, and thalidomide, while only 21% of MRD^{neg} received treatment. There was no difference in the percentage of MRD detection by using one or two tubes for FCM tests ($p = 0.679$). **Discussion:** MRD^{pos} pre-autoSCT and on D + 100 post-SCT were related to higher rates of relapse. In this series of patients, MRD^{pos} at D + 100 did not determine difference in OS and CRI. This may be explained partially by the fact that among the patients who received therapeutic intervention, the ones with MRD^{pos} at that time point were in greater number than the ones with MRD^{neg}. It is known that this approach may decrease the relapse rate. There was no evaluation of paired samples to conclude that the use of one or two tubes offers the same results.

489. ANALYSIS OF FREE LIGHT CHAIN LEVELS AND RATIOS IN PATIENTS WITH ACUTE KIDNEY INJURY

Lema V^a, Barceló L^b, Borgarello L^b, Ottati G^c, Olascoaga A^c, Díaz L^a, Soares E^d, Delgado F^e, Riva E^a

^a Hematology Department, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

^b Nephrology Department, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

^c Clinical Laboratory Department, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay

^d The Binding Site Brazil, Brazil

^e The Binding Site, Buenos Aires, Argentina

Acute kidney injury (AKI), when caused by MM, is associated with increased rates of chronic renal impairment, dialysis dependence and reduced overall survival. Fortunately, identifying and promptly treating MM-induced AKI can produce similar overall survival rates compared to patients that never experience AKI. Therefore, it is important to quickly determine if MM is the underlying cause of a patient's AKI. Traditional screening tools for monoclonal gammopathies (MGs), such as serum protein electrophoresis and immunofixation, have relatively good sensitivity for MM, but are subjective, laborious and time-consuming. The Free Light Chain assay (FLC) quantifies levels of free kappa and free lambda light chains and the FLC k/L ratio (FLCr) and has been clinically validated as a marker of monoclonality. The use of FLC and FLCr during screening of MGs is supported by international guidelines. There is correlation between FLC levels and the progression of renal impairment, and a specific reference range is validated also for use on renal patients (0.37-3.1 vs. 0.26-1.65 for non-renal patients). Adoption of an easy, sensitive, specific and rapid determination of FLC levels could help quickly determine if AKI is associated with an MG, allowing rapid treatment initiation, reduced progression to CKD and need for dialysis and improving survival of these patients. **Objectives:** To evaluate the utility of the FLC assay in the assessment of AKI patients to determine if the AKI is related to MM. **Methods:** Adult (> 18 years) patients presenting to the hospital with AKI between November 2016 and April 2017 were considered for the study. Inclusion criteria were: calcium level > 8.5 mg/dL, total protein > 7.5 g/dL, immunoglobulin levels < 9 g/dL, presence of proteinuria, bone pain and/or pancytopenia. Exclusion criteria were: clear cause of AKI such as sepsis, dehydration, obstruction or urinary

infection. SFLC was performed per manufacturer's instructions (Freelite®), and patients were evaluated against the FLC normal and renal reference ranges. SPE, IFE and 24-hour urine PE (Interlab) were performed in patient serum samples alongside chemical parameters. **Results:** Two hundred and sixty-eight patients presented with AKI, of which 13 met the inclusion criteria. The median age was 69 years (60-88). A monoclonal band was detected in two of the 13 (15%) serum samples, one of which was diagnosed as having a low risk MGUS. FLCr was elevated in all 13 patients by the normal reference range but within the normal reference specific range for renal patients. The FLC assay was available for 11 of the 13 patients (85%), while 24-hour urine PE was available for only two patients (38%). Subsequent review of patient records shows neither MM nor AL amyloidosis in this cohort, thus validating the FLCr results. **Conclusions:** In our study, the FLC assay, using the established renal reference range, proved to be a useful tool to exclude MM as the causative agent for AKI. The test is easy to incorporate into the laboratory testing process and is faster than SPE and the IFE. It is especially advantageous over the 24-hour urine PE. The incorporation of FLC analysis allowed us a rapid and better evaluation of the patients. The levels of FLC in renal patients showed to correlate with previously published studies and had better sensitivity, which led to a more trustable diagnose and follow-up of our patients.

490. PREVALENCE OF MGUS AND RISK FACTOR EVALUATION FOR PROGRESSION TO MALIGNANCY IN A MEXICAN POPULATION

Ku-Chulim C^a, Vera-Aviles O^a, García-Ortega V^a, Soares E^b, Delgado F^c, Lugo-Tavera M^a

^a Clínica de Mérida, Mérida, México

^b The Binding Site Brazil, Brazil

^c The Binding Site, Buenos Aires, Argentina

Background: Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is characterized by the presence of a monoclonal protein in the serum of asymptomatic individuals who do not meet the diagnostic criteria for other plasma cell disorders. It is defined as having < 30 g/L of a serum monoclonal protein, clonal bone marrow plasma cells < 10% and the absence of end-organ damage that can be attributed to the plasma cell disorder. MGUS is present in approximately 3% of individuals aged 50 or older and increases with age. Whilst most MGUS patients have a stable condition and remain asymptomatic, a small proportion will progress to MM or a related B-cell or lymphoid cancer. This equates to a 1%-per-year lifelong risk of malignant transformation. The actual prevalence in the Mexican population is unknown. **Objective:** To determine the prevalence of MGUS in the Yucatán population in Mexico and risk-stratify when possible. **Methods:** We studied Yucatán native patients older than 30 years of age from January 2015 to June 2017. An SPE (Interlab) was performed to detect M protein. All positive SPEs (monoclonal bands) samples were tested by IFE (Interlab) and Free Light Chains (FLC, Freelite, The Binding Site) according to manufacturer's instructions and using the suggested reference range for FLC ratio (0.26–1.65). **Results:** We analyzed 2,053 serum samples (1,020 men and 1,033 women) and detected 61 cases of MGUS among them. The general prevalence rate was 2.97% in our population. Sixty-four per cent of them had an IgG M protein, 15% had an IgA M protein, 13% had an IgM M protein and we found 8% of MGUS with only FLC as M protein. Thirty-seven patients were further analyzed for risk stratification, and FLC ratio analysis showed that 57% of samples had an abnormal FLC ratio. When all risk factors were analyzed (level of M protein $\geq$ 15 g/L, M protein IgA or IgM and abnormal FLC ratio), we found that 24% of MGUS patients had no risk factors, 46% had one risk factor, 27% showed two risk factors and 3% had the three risk factors. **Discussion:** For the first time, we were able to analyze MGUS patients in a Yucatán population, where the prevalence was found to be 2.97%, which is different from the general Mexican population according to the literature (Agarwal et al., Clin Cancer Res. 2013). In our cohort, most MGUS patients showed to have two MM risk factors and 57% of Yucatán MGUS patients have abnormal FLC ratios, which is notably higher than the 33% reported for the general population (Rajkumar et al., Blood. 2008). Whilst the 1% average annual risk of MGUS developing into MM or a related condition is well documented, progression among individual MGUS patients is highly variable. Therefore, recognition of risk factors for progression is of clear benefit. This allows the identification of patients at highest risk, who will benefit the most from close monitoring. We hope to improve the rates of early diagnosis with this kind of study.

491. QUANTIFICAÇÃO DE CADEIA LEVE LIVRE EM PACIENTES COM GAMOPATIA MONOCLONAL NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – HUAP-UFF

Antunes LV^a, Mercante DR^a, Flores KM^a, Lusis MKP^a, Orlando EP^a, Nucci F^a, Bettini L^a, Soares EM^b, Ribeiro GS^a

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

^b The Binding Site Brazil, Brasil

Objetivos: Implantação da metodologia para quantificação de cadeias leves livres (CLLs) no soro para auxílio no diagnóstico e monitoramento de pacientes com discrasias de células plasmáticas no laboratório do HUAP. **Material e métodos:** Neste trabalho, as concentrações de CLLs foram avaliadas em 21 amostras selecionadas no laboratório do HUAP, com resultados positivos de eletroforese de proteínas (Grupo A), e em 13 pacientes (Grupo B) por solicitação médica. Para a quantificação das CLLs kappa (K) e lambda (L), foram utilizados os kits Freelite® (The Binding site, UK) no Image 800 da Beckman Coulter®. Os resultados de eletroforese de proteínas (EP), imunofixação (IF) e parâmetros bioquímicos foram obtidos por meio do sistema de informatização do laboratório. Todos os pacientes tiveram o diagnóstico de mieloma múltiplo baseado nos critérios definidos pelo International Myeloma Working Group. **Resultados:** No grupo A, 17/21 amostras (80,9%) com pico monoclonal na eletroforese sérica eram de pacientes com diagnóstico de Mieloma Múltiplo (MM). Destes, 53% eram homens, 53% tinham idade acima de 65 anos, 58,8% tinham proteína monoclonal do tipo IgG-Kappa, 17,7% IgG-Lambda, 11,8% IgA-Kappa e 11,8% de IgA-Lambda. Nos 12 casos que envolviam a cadeia leve K, a concentração mediana de CLL foi de 78,35 mg/L (16,2 a 6200 mg/L) e a mediana da razão K/L foi 14,40. Já nos cinco pacientes com MM do tipo L, a mediana foi 2382,50 mg/L (582 a 2925 mg/L). A mediana para a razão K/L foi 0,003. Em três casos de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI), que apresentavam EP positiva, os resultados das CLLs foram negativos. No grupo B, considerando-se os 11 pacientes que apresentavam diagnóstico de MM, houve 100% de correlação entre a EP e as CLLs, e a razão cadeia envolvida/não envolvida variou de 14,965 a 99,09. Desse total, quatro pacientes estavam em remissão completa pós-transplante autólogo de medula óssea, e os outros foram analisados, o diagnóstico, em primeira linha de tratamento ou recaída. **Discussão:** Este estudo apresenta os dados preliminares obtidos com a quantificação de CLL em pacientes com pico monoclonal na eletroforese e/ou discrasia de células plasmáticas. Considerando-se o grupo em que a seleção da amostra foi feita com base no pico monoclonal da eletroforese sérica, em quatro casos a razão K/L foi normal. O histórico desses pacientes demonstrou que um paciente era portador de leucemia linfóide crônica e os outros três eram pacientes com (GMSI), que provavelmente ainda apresentavam baixos níveis do componente monoclonal. No grupo em que a análise foi realizada a pedido clínico, houve excelente correlação da CLL e a eletroforese sérica e/ou urinária em todos os casos. Com relação aos pacientes com MM em acompanhamento clínico, com resultados de eletroforese negativos, que representaram casos em remissão pós-transplante, com auxílio da quantificação de CLL, foi possível uma reclassificação de CR (resposta completa) para sCR (resposta completa estrita). **Conclusão:** Os valores de CLL foram satisfatórios quando comparados com os testes de rotina do laboratório (EP e IF) e foram condizentes com a condição clínica dos pacientes. A análise da CLL possibilitou maior eficácia na classificação de resposta terapêutica dos pacientes com MM e também poderá contribuir para discriminar os casos de GMSI em progressão.

492. SÍNDROME DE POEMS COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE PATOLOGIAS EQUIVALENTES

Ludwig MV, Molin CF, Freja AFG, Durigon G, Vargas A, Paz AA, Silla LMR, Bittencourt RI

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Síndrome de POEMS é uma doença multissistêmica incomum, cuja confirmação diagnóstica depende da suspeita clínica embasada na sintomatologia, com manifestações que mimetizam outras enfermidades. Os cinco principais fatores associados são polineuropatia bilateral sensório-motora, gamopatia com pico monoclonal, organomegalia, endocrinopatia e alterações cutâneas. Existem critérios considerados menores: lesões ósseas, edema periférico, papiledema, doença de Castleman, trombocitose e policitemia. O diagnóstico é comprovado na

presença dos dois critérios obrigatórios (polineuropatia e pico monoclonal) e pelo menos um critério menor. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente com diagnóstico dessa gamopatia com apresentação clínica variada, alertando para os múltiplos diagnósticos diferenciais e para a ausência de uma manifestação própria. **Relato:** Mulher, 50 anos, internada por um quadro de perda ponderal (10 kg em 3 meses), dor excruciante em topografia de quadril esquerdo irradiada para membro inferior ipsilateral. Previamente hígida, iniciou com períodos de parestesias e fenômeno de Raynaud em ambas as mãos. No exame físico, apresentava-se com linfonodos palpáveis em região cervical (móveis, 3 cm de diâmetro), ausência de massas ou organomegalias em abdome, mas ascite leve e edema de membros inferiores. Inicialmente solicitados exames laboratoriais com os seguintes resultados: Hemograma normal (hemoglobina 12,4 g/dL, 6500 leucócitos/uL, diferencial normal, plaquetas 350 mil/uL), cálcio total 8,1 mg/dL, albumina 3,7 g/dL, TSH 8,38 um/L, entre outros. Tomografias de tórax e abdome apontaram para a presença de linfonodos aumentados em retroperitônio, mediastinais e axilares, além de lesão osteolítica com focos de osteosclerose em ilíaco esquerdo, associada a lesões blásticas na bacia e coluna lombossacra. As hipóteses diagnósticas iniciais foram neoplasia metastática de sítio primário oculto, doença linfoproliferativa, gamopatias em geral e doenças auto-imunes. Realizada biópsia da lesão óssea, cujo laudo histopatológico e imuno-histoquímico foi compatível com mieloma/plasmocitoma. Na sequência, realizadas as eletroforeses com imunofixação sérica e urinária com a identificação de pico monoclonal IgA λ . Prosseguida a investigação com aspirado, sem aumento de plasmócitos (1%), o que exclui diagnóstico de mieloma múltiplo, e biópsia de medula óssea com histopatológico evidenciando infiltrado linfoplasmocitário. Histopatologia de biópsia de linfonodo cervical identificou doença de Castleman mista (multicêntrica). Firmado, portanto, o diagnóstico de síndrome de POEMS e iniciado tratamento específico com inibidor de osteólise e quimioterapia com alquilante (ciclofosfamida), corticoide (dexametasona) e imunomodulador (talidomida), com melhora dos sintomas e boa tolerância. O plano prevê seis ciclos do protocolo quimioterápico mencionado, avaliação de resposta e transplante autólogo de medula óssea, na perspectiva de ampliar o tempo de progressão da doença. **Conclusão:** O conjunto de dados clínicos, laboratoriais, de imagens e histopatológicos ratifica a importância da inclusão de possíveis diagnósticos diferenciais em situações com manifestações inespecíficas. O exercício expresso por meio do relato desse caso alerta para a investigação metódica de doenças com aspectos similares e de etiologias distintas, em que a síndrome de POEMS está incluída como gamopatia monoclonal.

493. ESTUDO RETROSPECTIVO DE ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS EM PACIENTES COM MM POR FISH

Lima TRP, Catelani ALMP, Nagatoshi JM, Perazzio ADSB, Chauffaille ML

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é neoplasia na qual os plasmócitos clonais se acumulam na medula óssea (MO) e produzem quantidade excessiva de proteína monoclonal e lesões ósseas. Geralmente, os plasmócitos apresentam alterações genéticas e citogenéticas, como ganhos ou perdas de cromossomos, ou parte deles, resultando em cariótipos: hiperdiploide ou não hiperdiploide. Os hiperdiploides apresentam múltiplas trissomias, ao passo que o hipo possui um número considerável de translocações primárias, ou seja, rearranjos, envolvendo o gene IGH. Assim, a investigação citogenética detalhada é importante, já que as alterações encontradas, variáveis e complexas, permitem estratificar os pacientes em diferentes riscos. Atualmente, a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) é a técnica mais utilizada, pois pode ser realizada em células em interfase, superando as limitações metodológicas do cariótipo (baixo índice mitótico). A FISH proporcionou um aumento na frequência de detecção de alterações, assim como revelou anomalias até então desconhecidas. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi identificar e caracterizar as principais alterações encontradas por FISH em pacientes brasileiros com MM. **Casística e métodos:** Foram selecionados pacientes com diagnóstico de MM que realizaram a pesquisa das alterações genéticas mais frequentes, por FISH, entre 01/01/2012 a 31/08/2016, no Grupo Fleury. Foram anotados os dados relativos a idade e sexo. Os plasmócitos foram separados a partir das amostras de MO por pérolas magnéticas marcadas com CD138+ e, em alguns casos, por marcação com *kappa/lambda*. Foram usadas as sondas IGH/FGFR3, IGH/MAF e Chromoprobe Multiprobe – CLL

System – Cytocell. **Resultados:** Foram incluídos 306 casos (relação H:M = 1,57:1, com mediana de idade de 64 anos). 248 (81%) pacientes apresentaram alterações, sendo 166 (54,2%) duas ou mais e 82 (26,8%) apenas uma. Cento e doze (45,5%) casos foram classificados como hiperdiploides (20% dos quais apresentaram algum rearranjo) e sete (2,8%) hipodiploides (50% com algum rearranjo). Outras alterações identificadas foram: rearranjos envolvendo o IGH em 111 casos (36%), sendo mais comum o IGH/CCND1 em 58 (19%), seguido por IGH/FGFR3 em 23 (7,5%), IGH com outro gene em 18 (7,3%), IGH/MAF em seis (2,0%), IGH sem FGFR3 e MAF em seis (2,0%), del(13q) em 96 (31,4%) e del(17p13) em 15 (5,0%). **Discussão:** A população estudada reflete o perfil dos doentes com MM no Brasil e em outros países, tanto na mediana de idade quanto na maior incidência em homens. Conforme o esperado, observaram-se alterações em 80% dos casos, mais frequentemente as hiperdiploidias, sem rearranjos. A hipodiploidia foi detectada em pacientes com idade abaixo da mediana. Rearranjos envolvendo o IGH ocorreram em 36% dos casos (vs. 25% em outro estudo, Chauffaille et al., 2007). O rearranjo mais frequente foi IGH/CCND1, semelhante à literatura. A del(13q) foi observada em 31,4%, a del(17p) em 5% e a alteração no FGFR3 em 7,5%, aquém do esperado (44-56,6%, 7-15% e 11,5-15%, respectivamente). Essas variações nas frequências podem eventualmente ser devidas a algum fator genético da população. **Conclusões:** As características da população estudada quanto a sexo, idade e frequência de hiperdiploidia foram semelhantes às descritas em outros países. Entretanto, algumas alterações foram diferentes. Estudos com maior número de casos são necessários para elucidar esses aspectos.

494. PAPEL DO PET-CT SCAN NA RECAÍDA DO MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Villar LB, Chaer LN, Aroucha AQMS, Souza KNC, Dantas VECB, Cahú MCDM, Costa MFH

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Descrever o papel do PET-CT SCAN no mieloma múltiplo (MM) para estadiamento de doença por meio de relato de caso. **Materiais e métodos:** Relato de caso realizado por meio de revisão de prontuário. **Resultado:** Paciente, 48 anos, sexo masculino, diagnóstico de mieloma múltiplo há 3 anos, realizou tratamento quimioterápico, com ciclofosfamida, talidomida e dexametasona (CTD), evoluindo com trombose venosa profunda. Foi realizado tratamento com bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona (VCD), evoluiu com boa resposta e, após 1 ano, foi encaminhado para transplante autólogo de medula óssea. Paciente se manteve com doença em remissão durante 1 ano e 4 meses, quando evoluiu com tumoração em ombro esquerdo, apresentando limitação da movimentação. Realizada nova avaliação de MM, com mielograma com medula óssea acentuadamente hipocelular e gordurosa, com 8% de plasmócitos clonais, imunofixação de proteínas séricas com IgG: 4.314 (monoclonal), elevação de beta-2 microglobulina e hipercalcemia. Solicitado PET-CT SCAN, mostrando diversas lesões ósseas líticas hipercatabólicas em todo o esqueleto, alguns componentes de partes moles; maior massa de partes moles em escápula esquerda. Iniciado novo ciclo de quimioterapia com VCD. No momento, paciente aguardando transplante alogênico de medula óssea. **Discussão:** Mieloma múltiplo é a segunda doença hematológica maligna mais frequente. Precedem as fases de gamopatia monoclonal de significado indeterminado ou o mieloma assintomático. O Rx de todo o esqueleto tem sido há décadas o método de imagem padrão para diagnosticar a doença óssea do MM. Embora seja um exame barato e de baixo risco, apresenta limitações, ocasionando a necessidade do uso de exames de imagens com melhor resolução, como a tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e o PET-CT SCAN. O Rx é incapaz de evidenciar lesões ósseas precoces e também subestima a extensão da doença. Além disso, é difícil avaliar a resposta ao tratamento; uma vez que as áreas de destruição óssea não parecerão diferentes mesmo após a terapêutica bem-sucedida. Entretanto, o uso crescente do PET-CT SCAN tem conduzido a um diagnóstico mais precoce; sendo assim, a taxa de detecção das lesões ósseas aumenta, e a sensibilidade pode chegar a mais de 85%. Além de avaliar mais precisamente a terapêutica preconizada, tanto em relação à quimioterapia como também após o transplante de medula óssea, uma vez que é capaz de mostrar a doença residual mínima e o prognóstico do paciente. Também pesquisa-se todo o corpo com uma única sessão, sendo capaz de detectar áreas de envolvimento extramedular, e apresenta a vantagem de diferenciar áreas de doença ativa da laten-

te. Contudo, ainda não há evidências em se integrar essa modalidade diagnóstica por acesso financeiro no serviço público, bem como a possibilidade de falso-positivos nesse exame. **Conclusão:** Com este trabalho, visamos demonstrar a importância do PET-CT SCAN no diagnóstico e acompanhamento de pacientes com plasmocitoma.

495. DOENÇA DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Lira NM, Marinho TT, Silva MCA, Pereira LA, Silva LSV

Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes (HUPAA), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de doença de von Willebrand adquirida (DvWA) em paciente com mieloma múltiplo e seus desafios diagnósticos no Nordeste brasileiro. **Material e método:** Estudo observacional, descritivo, de um indivíduo. Revisão e análise de dados obtidos em prontuário de paciente. **Resultado:** MJS, sexo feminino, 66 anos, procedente do interior, foi encaminhada ao Hemocentro de Alagoas, em Maceió, com quadro de sangramento gengival excessivo após procedimento odontológico há cerca de 1 ano. Previamente hígida, menopausa aos 48 anos, com história de menometrorragia. G3P3A0, partos normais sem intercorrências. Primeiros exames laboratoriais demonstravam hemoglobina (Hb) 11,1 g/dL, VCM 94 fL; plaquetas: 206.000/mm³; leucograma normal; atividade de protrombina: 65%; tempo de tromboplastina parcial ativado: 42s; fator VIII: 15,7%; cofator de ristocetina: 12%; fator de von Willebrand (FvW) 7%. Recebeu diagnóstico de doença de von Willebrand (DvW) e seguiu procedimentos odontológicos com suporte transfusional com concentrado de fator VIII e ácido tranexâmico, com controle parcial dos sangramentos. Após 4 meses, evoluiu com anemia importante (Hb: 6,7/dL) e dor lombar, sendo solicitada investigação de DvW adquirida. A maioria dos exames laboratoriais não está disponível no Sistema Único de Saúde, a paciente levou 8 meses para realização de todos os exames. Mantendo gengivorragia, dor lombar progressiva e anemia sintomática, retornou com eletroforese de proteínas séricas (EPF) com pico monoclonal na região de gama de 2,45 g/dL. Submetida a aspirado de medula óssea com 51% de plasmócitos. Concluído diagnóstico de mieloma múltiplo IgG Kappa DS:IIIA ISS:3, foi encaminhada para Hospital Universitário para tratamento oncológico. Iniciou ciclofosfamida, talidomida e dexametasona, com parada completa da gengivorragia com o início do primeiro ciclo. Após o segundo ciclo, atingiu resposta parcial com redução de 82% do componente monoclonal. Durante terceiro ciclo, evoluiu com morte súbita em casa, no interior do estado. **Discussão:** Mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos na medula óssea. A suspeição diagnóstica ocorre em pacientes com dor óssea, anemia inexplicável, insuficiência renal e/ou hipercalcemia. As manifestações hemorrágicas são raramente encontradas como manifestação inicial em pacientes com MM. São mais comuns durante o tratamento, por progressão de doença, insuficiência renal, infecções, toxicidade da terapia. Quando relacionada a paraproteinemia, ocorre mais frequentemente relacionada ao componente IgA do que IgG. A DvWA é uma doença hemorrágica rara, sendo as doenças linfoproliferativas causas comuns, correspondendo a cerca de 30 a 45% das causas de DvWA. Sua investigação inclui exames como fator anti-núcleo, fator reumatoide e eletroforese de proteínas, que, no estado de Alagoas, não estão disponíveis pelo SUS. **Conclusão:** Descrevemos um caso de DvWA como manifestação inicial de mieloma múltiplo. Além de manifestação infrequente, ressaltamos a dificuldade diagnóstica no Nordeste brasileiro, diante das limitações de acesso à saúde pública.

496. LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS SECUNDÁRIA: CORRELAÇÃO COM FISH

Vargas APML, Vicari P, Nogueira DS, Babino AC, Portela VC, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar caso de paciente com Leucemia de Células Plasmocíticas Secundária (LCPS), rara e agressiva variante das discrasias plasmocitárias, e a implicação das alterações vistas no FISH. **Relato de caso:** Paciente feminina, 62 anos, negra, hipertensa, tabagista, coronariopata. Diagnóstico de Mieloma Múltiplo (MM) cadeia leve Lambda em

agosto de 2016, International Staging System III, Durie Salmon 3B. Recebeu seis ciclos de ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona até fevereiro de 2017, obteve resposta parcial e estava em programação de transplante autólogo com células-tronco hematopoéticas. Quatro meses após o término da quimioterapia de indução, queixa-se de fadiga e apresenta as seguintes alterações laboratoriais: anemia, plaquetopenia, leucocitose às custas de linfocitose, agudização de insuficiência renal crônica não dialítica, derrame pleural bilateral, beta 2 microglobulina elevada e DHL normal. Imunofenotipagem sangue periférico: 40% de plasmócitos anômalos circulantes monoclonais lambda, sugestivos de leucemia de células plasmocitárias. Mielograma: plasmocitose acentuada (32,4%) constituída por formas anômalas, bizarras. Imunofenotipagem medula óssea: presença de 67,8% plasmócitos anômalos monoclonais lambda. FISH: detectada amplificação no locus 1q21 (CKS1B) e deleção do locus 1q32 (CDKN2C) em 36% dos núcleos analisados; deleção para o locus 13q14 em aproximadamente 31,37% dos núcleos avaliados; rearranjo do gene IGH (14q32) em 28,57% dos núcleos estudados. Recebeu um ciclo de tratamento infusional com bortezomibe, doxorrubicina e dexametasona, sem melhora da função renal e evoluiu com pneumonia, atualmente em antibioticoterapia. **Discussão:** Esse tipo de leucemia é mais frequente em negros que caucasianos, mais prevalente em homens. Incidência varia entre 2 e 4% de todos os casos de neoplasias plasmocitárias, sendo a LCPS 30 a 40% do total. Na apresentação, é mais agressiva que o mieloma múltiplo devido à elevada carga tumoral e maior risco de Síndrome de lise tumoral. Os sintomas podem variar: anemia grave, hipercalcemia e sangramentos devido à plaquetopenia. No exame físico, observa-se comumente organomegalia com envolvimento do fígado, baço, linfonodos, efusão pleural, déficit neurológico por infiltração do sistema nervoso central, palidez, petéquias e plasmocitomas. O exame medular é compatível com extensa infiltração plasmocitária, sendo alta a incidência de anemia e plaquetopenia. São características de agressividade: leucocitose e elevação tanto de DHL quanto de beta-2 microglobulina. A base molecular ainda é pouco compreendida. Variadas alterações citogenéticas são descritas e mais frequentes que nos pacientes com MM. A deleção do cromossomo 13 é frequente (67%) e implica prognóstico desfavorável, associado a menor sobrevida e resposta terapêutica ruim. Translocações cromossômicas envolvendo o locus da imunoglobulina da cadeia pesada (IGH) estão presentes em quase 80% e resultam em expansão do clone maligno. Anormalidades no cromossomo 1 são muito comuns, principalmente amplificação no locus 1q21, associada a fenótipo mais agressivo e baixa sobrevida. A realização de citogenética e/ou FISH se faz mandatória quando há suspeita de leucemia de células plasmocitárias.

497. DERRAME PERICÁRDICO E TAMPONAMENTO CARDÍACO APÓS O USO DE BORTEZOMIBE PARA TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO

Cortopassi GM, Silva LT, Oliveira RD, Garibaldi PMM, Costa VEF, Pereira LKR, Nogueira JH, Madeira MIA, Traina F

Divisão de Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: O bortezomibe foi o primeiro inibidor de proteassoma aprovado para uso no tratamento do Mieloma Múltiplo (MM) nos EUA. Seu mecanismo de ação consiste na inibição seletiva e reversível do proteassoma 26S. Existem relatos de casos relacionando seu uso ao surgimento de insuficiência cardíaca aguda, arritmias e doença arterial coronariana. Porém, eventos cardiovasculares relacionados ao bortezomibe são raros e de epidemiologia não quantificada. **Objetivos:** Este trabalho ilustra um caso de paciente com derrame pericárdico após uso de bortezomibe. **Resultado:** JTM, masculino, 75 anos, portador de vitiligo e adenocarcinoma de próstata Gleason 6 (3+3), sem outras comorbidades, recebeu diagnóstico em 2013 de MM IgG kappa, ISS II. Paciente foi submetido a esquemas terapêuticos livres de antirretróvirais (CTD – ciclofosfamida, talidomida e dexametasona; e MPT – melfalano, talidomida e prednisona). Iniciou terceira linha de tratamento com o esquema VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e prednisona) em 2017. No 2º dia do 2º ciclo de VCD, o paciente apresentou fibrilação atrial de alta resposta de tempo indeterminado, sendo manejado com controle de frequência cardíaca e anticoagulação oral. A partir do 22º dia do 2º ciclo, passou a apresentar cansaço e dispnéia aos médios esforços, sendo realizado ecocardiograma, que evidenciou fração de ejeção de 73%, volumoso derrame pericárdico com espessamento do folheto visceral, associado a sinais de aumento da pres-

são intrapericárdica. No exame físico, possuía pulso arterial paradoxal, com queda de 30 mmHg da pressão sistólica à inspiração. Não houve pródromos virais. O paciente foi internado, e a terapia com VCD foi suspensa. Realizada drenagem do líquido pericárdico, bem como biópsia pericárdica para definição etiológica. O líquido tinha aspecto serossanguinolento, com celularidade de 1.100 células/μL às custas de linfócitos (54%). Não foram observadas células atípicas ou plasmócitos. PCR para *Mycobacterium tuberculosis* foi negativa, e a baciloscopia não identificou bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR). Culturas para bactérias, fungos e micobactérias foram negativas. O resultado da biópsia revelou pericardite crônica inespecífica, e as colorações para vermelho do Congo e Ziehl-Neelsen foram negativas para amiloidose e BAAR, respectivamente. **Discussão:** A descontinuidade do uso do bortezomibe nos ensaios clínicos geralmente se relaciona a complicações como fadiga, diarreia, trombocitopenia e neuropatia periférica. Complicações cardiovasculares são raras, porém, quando ocorrem, são potencialmente graves e requerem alto grau de suspeita clínica para o diagnóstico. No caso descrito, hipóteses como derrame secundário à tuberculose, neoplásico ou amiloidose foram excluídos. Os principais diagnósticos diferenciais seriam vírus/idiopático, entretanto, a ausência de pródromos virais e a temporalidade com o início do bortezomibe favorecem a hipótese de ser medicamentoso. A dose cumulativa de bortezomibe do paciente foi de 8 mg/m². A inibição do sistema ubiquitina-proteassoma e do fator nuclear-κB (NF-κB), gerando um aumento na apoptose dos cardiomiócitos, seriam as explicações mais aceitas para esses efeitos. **Conclusão:** Os inibidores de proteassoma, apesar de consagrados no tratamento do MM, não estão isentos de efeitos colaterais e necessitam de monitorização clínica durante seu uso.

498. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM: UMA RARA CAUSA DE LINFANGIECTASIA GÁSTRICA

Valdez CC^a, Corrêa BB^a, Nigri R^a, Valviessse VRGA^{a,b}, Goveia LMC^b, Madureira EL^b, Barbosa P^b, Machado LV^b, Dalcolmo S^b, Magalhães MC^a, Cortez AF^a

^a Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle (HUGG), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: A associação entre linfangiectasia intestinal e macroglobulinemia de Waldenström (WM) é rara. A linfangiectasia intestinal consiste em dilatação de vasos linfáticos no intestino delgado, que resulta em enteropatia perdedora de proteínas e absorção deficiente de lipídios, podendo ser primária ou secundária a outras condições. A macroglobulinemia de Waldenström é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação na medula óssea de plasmócitos clonais secretores de IgM e que cursa com sintomas de hiperviscosidade e pode se manifestar como um linfoma linfoplasmacítico. Objetiva-se neste estudo relatar a associação entre essas duas raras condições. **Material e métodos:** Relata-se um caso de paciente com diagnóstico de duas condições raras associadas: linfangiectasia intestinal e macroglobulinemia de Waldenström. **Resultados:** Paciente de 60 anos do sexo feminino com síndrome do pânico e hipertensão arterial sistêmica como comorbidades. A paciente se queixava de plenitude pós-prandial precoce, epigastria e halitose há seis meses, além de dor abdominal há dois meses associada à perda ponderal significativa. O exame físico revelava anemia e esplenomegalia de grande monta. Exames complementares mostraram anemia ferropriva, linfocitose relativa, eletroforese de proteínas com pico monoclonal de IgM e mielograma, imunofenotipagem da medula óssea e biópsia de medula óssea compatíveis com o diagnóstico de WM. A endoscopia digestiva alta confirmou o diagnóstico de linfangiectasia intestinal. Após tratamento quimioterápico, a paciente evoluiu com melhora do acometimento intestinal. **Discussão:** A MW é uma neoplasia hematológica pouco frequente, apresenta curso indolente e raramente envolve sítios extramedulares, como artiações, trato gastrointestinal, pulmões, rins, pele, olhos e sistema nervoso central. O mecanismo do envolvimento intestinal da MW é pela deposição de fragmentos de cadeia leve de imunoglobulinas, principalmente IgM, e proteína amiloide, na lâmina própria ou submucosa intestinal. A IgM produzida na lâmina própria do intestino é eliminada pelos canais linfáticos, mas a alta viscosidade do fluido intersticial pode levar à infiltração e dilatação linfática, culminando com linfangiectasia secundária. A anemia pode ser justificada tanto pela presença de plasmócitos na medula óssea pela WM, como também pela absorção prejudi-

cada de ferro, que ocorre principalmente no duodeno, pela linfangiectasia secundária. **Conclusões:** É importante destacar no diagnóstico diferencial das etiologias relacionadas à linfangiectasia intestinal a macroglobulinemia de Waldenström, embora essa associação nunca tenha sido descrita, o que torna este estudo relevante.

499. RELATO DE CASO: XANTOGRANULOMA NECROBIÓTICO ASSOCIADO A SMOLDERING MIELOMA

Mello RB^a, Salles LR^b, Salles RR^c, Silva CXE^b, Nogueira FL^b, Maia GA^b, Silva ROPE^b, Souza EG^b

^a Serviço de Dermatologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: O xantogranuloma necrobiótico (XGN) é uma histiocitose de células não Langerhans, de ocorrência rara, caracterizado por pápulas e nódulos vermelho-alaranjados, violáceos ou amarelados que acometem a derme e o tecido subcutâneo da face, tronco e extremidades. A região periorbital é a mais comumente afetada (85% dos casos). É doença crônica, pode ter comprometimento sistêmico e tem associação frequente com paraproteinemia. **Objetivos:** Relatar o caso de um paciente portador de xantogranuloma necrobiótico, associado a smoldering mieloma. **Material e métodos:** As informações foram obtidas por meio de estudo do prontuário, entrevista com o paciente e revisão da literatura. **Resultado:** M.R.L., 48 anos, feminino, é atendida no dia 11/05/17 com relato de surgimento de placas eritematosas dolorosas e edemaciadas nos antebraços, dorso e membros inferiores em 2008. As lesões evoluíram com infiltração e induração da região periorbital, cervical e face, com restrição da abertura ocular bilateralmente. A biópsia das lesões no dorso evidenciou infiltração do tecido subcutâneo e muscular por células xantomizadas e de Touton, além de necrobiose da derme profunda. O screening para doenças hematológicas detectou pico monoclonal na região das gamaglobulinas (2,99 g/dL) e proteína monoclonal IgG/Kappa à imunofixação sérica e urinária, pesquisa de crioglobulinas negativa, VHS: 125 mm/h; cálcio iônico: 1,23 mg/dL (1,12-1,32), hemoglobina: 11,4 g/dL e ausência de linfadenopatias nas tomografias das regiões cervical, tórax, abdome e pelve. O mielograma identificou 13,2% de plasmócitos, com biópsia de medula óssea confirmando clonalidade. As radiografias não detectaram lesões osteolíticas. Após estabelecida a associação entre xantogranuloma necrobiótico e smoldering mieloma, foi iniciado tratamento com ciclofosfamida, talidomida e dexametasona. **Discussão:** O xantogranuloma necrobiótico é frequentemente associado a neoplasias hematológicas, sendo a mais comum a gamopatia monoclonal do tipo IgG/kappa (65%), seguida por IgG/ lambda (35%). Outras associações incluem linfoma não Hodgkin, macroglobulinemia de Waldenström, amiloidose e mielodisplasia. Apesar dos relatos de xantogranuloma necrobiótico sem a presença de paraproteinemia, todos os pacientes devem ser rastreados para neoplasias hematológicas. **Conclusão:** Estamos diante de uma apresentação clínica rara em que há associação entre doença hematológica e cutânea. Nesses casos, a abordagem conjunta da equipe de hematologia e dermatologia é importante para o diagnóstico precoce e conduta desses pacientes.

500. ESTABLISHMENT OF SERUM FREE LIGHT CHAIN REFERENCE RANGES ON THE SPAPLUS PLATFORM IN AN ARGENTINEAN POPULATION

Saez MS^a, Lorenzon MV^a, Varela F^b, Luxardo R^b, Greloni G^b, Ferragut N^b, Bratti G^b, Soares EM^c, Delgado F^d, Sorroche P^a

^a Laboratorio Central, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^b Servicio de Nefrología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^c The Binding Site Brazil, Brazil

^d The Binding Site, Buenos Aires, Argentina

Background: Serum free kappa and lambda light chain (FLC) measurements have been useful at screening for monoclonal gammopathies, in the monitoring of disease progression and response to

treatment in patients with multiple myeloma and other B-cell dyscrasia. There are different platforms suitable for measurement of FLC; however, the manufacturer has not established separate reference ranges for each instrument. The most widely used reference ranges for this assay were obtained by Mayo Clinic in 2002 on the BN™ II platform using serum samples from healthy blood donor individuals. Since then, this reference range has been validated around the world. Our lab has recently switched from Immage® 800 to SPAPLUS and, during validation, the SPAPLUS platform demonstrated higher values when compared to the Immage800 platform. **Objective:** To establish new FLC kappa, FLC lambda and FLC ratio reference ranges for our patient population on The Binding Site SPAPLUS. **Methods:** The reference ranges for FLC were obtained according to CLSI EP28-A3C guidelines using 197 healthy blood donor serum samples and 159 patients with renal impairment (CKD 3 to 5) but no plasma cell dyscrasia from Hospital Italiano de Buenos Aires. For FLC measurements, samples were tested on the SPAPLUS using Freelite (Binding Site Group Ltd, UK) according to manufacturer's instructions. Data were analyzed by STATA® v11 software. **Results:** The reference range (95% CI) for FLC kappa was 9.80–27.84 mg/L, for FLC lambda was 6.96–20.76 mg/L and for the FLC ratio was 0.64–2.65 for the normal volunteers and 0.50–4.24 for renal patients. **Conclusion:** Our study confirms that the original reference ranges of FLCs and FLC ratio could not be translated to the SPAPLUS platform for our Argentinean patient population. It is essential to establish reference ranges for FLC on the local population and platform of each institution. Polyclonal light chain levels may be increased without a corresponding abnormal kappa/lambda ratio; common causes are infection, chronic inflammation and liver disease; polyclonal elevation of FLC also occurs with renal impairment, but due to differential clearance rates of monomer kappa and dimer lambda impaired renal function also leads to slightly raised ratios. The use of appropriate reference ranges will assure better diagnostic results.

501. MIELOMA MÚLTIPLO EM HOMEM DE 38 ANOS

Vargas APML, Nogueira DS, Cordeiro AC, Balbino AC, Couto JS, Lima FAS, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar caso de Mieloma Múltiplo em adulto jovem de 38 anos. **Materiais e métodos:** Relato de caso com revisão nas bases de dados e bibliotecas digitais. **Relato do caso:** Paciente masculino, 38 anos, admitido no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, com quadro de mal-estar, náuseas, oligúria e lombalgia. Exames laboratoriais mostraram insuficiência renal não dialítica, anemia, hipercalcemia, proteinúria nefrótica, imunoglobulinas suprimidas, lesões osteolíticas em esqueleto axial e presença de pico biclonal na eletroforese de proteínas urinárias (regiões gama e betaglobulinas), sem alterações na eletroforese de proteínas séricas. Mielograma: 15,6% plasmócitos. FISH: amplificação do Ig e deleção do gene RB1. Confirmado diagnóstico de Mieloma Múltiplo, International Staging System (ISS) III, Durie Salmon IIIB. O paciente recebeu quatro ciclos de tratamento com ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona. Obteve resposta parcial e foi encaminhado para resgate autólogo com células-tronco hematopoéticas, após o qual foi reavaliado com resposta parcial muito boa. Terapia de manutenção com talidomida e clinicamente bem. **Discussão:** O diagnóstico de Mieloma Múltiplo em pacientes jovens é raro, conforme revisão de literatura, correspondendo a menos de 2%. A apresentação mais comumente observada é disfunção renal, acometimento por cadeia leve, escassa infiltração de medula óssea e menor sobrevida global nessa faixa etária quando comparado aos pacientes com idade mais avançada. O relato descrito é importante no sentido de alertar para a ocorrência de Mieloma Múltiplo em indivíduos com idade inferior a 40 anos, apesar de incomum. Essa patologia é prevalente nos idosos em média na sétima década de vida. Portanto, ressalta-se a necessidade de realizar mais estudos populacionais direcionados a esse grupo de pacientes com objetivo de otimizar a terapêutica de forma a obter benefício com aumento de sobrevida. Além disso, salientamos a presença da deleção do braço longo do cromossomo 13 que confere prognóstico desfavorável.

502. DARATUMUMABE EM MONOTERAPIA NO MIELOMA MÚLTIPLO REFRATÁRIO

Vargas APML, Nogueira DS, Satake M, Vicari P, Balbino AC, Portela VC, Freitas CM, Sousa ACLB, Queiroz VC, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar resposta de paciente com Mieloma Múltiplo Refratário em uso de daratumumabe em monoterapia. **Relato de caso:** Paciente feminina, 74 anos, negra, previamente hipertensa e cardiopata, em seguimento no ambulatório de Hematologia no Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo desde 2000 por anemia carencial (antecedente de gastrectomia parcial por úlcera péptica) e gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS). Durante seguimento ambulatorial, em 2013, houve piora da anemia e da queixa de fadiga, aumento da proteína monoclonal na eletroforese de proteínas séricas, insuficiência renal não dialítica e 15% plasmócitos ao mielograma. Diagnosticado Mieloma Múltiplo (MM) IgG International Staging System III, Durie Salmon 3B, e recebeu seis ciclos de melfalan e prednisona, obtendo resposta parcial muito boa, porém mantendo disfunção renal crônica não dialítica. Em novembro de 2015, foi internada com quadro de dor lombar, astenia e tetraparesia assimétrica (grau IV em MMSS e grau III em MMII). Exames de imagem afastaram sinais de compressão medular e evidenciaram lesões líticas difusas em esqueleto axial, além de fraturas de arcos costais bilaterais. Exames laboratoriais evidenciaram: anemia com perfil de ferro e vitaminas normais; piora da insuficiência renal ainda sem necessidade dialítica; aumento da proteína monoclonal na eletroforese de proteínas séricas e urinárias e novo mielograma com 19% plasmócitos. Realizou três ciclos de quimioterapia semanal com bortezomibe e dexametasona, e devido à progressão de doença, foi associada ciclofosfamida ao esquema quimioterápico. Após dois ciclos de tripla terapia, manteve progressão de doença, sendo associada talidomida. Paciente não apresentou resposta ao novo esquema, sendo substituído por daratumumabe em monoterapia. Atualmente está em uso da medicação quinzenalmente, evoluindo com diminuição da proteína monoclonal sérica e urinária, estabilidade de comprometimento renal, melhora da anemia, diminuição da IgG e melhor qualidade de vida. **Discussão:** O uso de daratumumabe representa importante opção terapêutica no arsenal para o tratamento do Mieloma Múltiplo refratário/recidivado, evidenciando melhores resultados em monoterapia que outros medicamentos estudados e com baixa toxicidade associada. Esses resultados garantem a sua utilização quando inibidores do proteossoma e/ou imunomoduladores não puderem ser utilizados em conjunto.

503. PERFIL DOS PACIENTES PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO QUE EVOLUEM COM INSUFICIÊNCIA RENAL

Zanini MPO, Perez MA, Braga WMT

Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Levantar dados de pacientes com mieloma múltiplo diagnosticados no Hospital São Paulo – UNIFESP e avaliar a incidência de insuficiência renal no diagnóstico traçando um perfil epidemiológico desses pacientes, além de avaliar a recuperação da função renal desses pacientes relacionando com o tratamento instituído. **Materiais e métodos:** Realizou-se levantamento de dados clínicos e laboratoriais presentes nos prontuários de pacientes com mieloma múltiplo diagnosticados no período de janeiro de 2009 a dezembro de 2012 no Hospital São Paulo da Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP. Foram considerados com insuficiência renal os que apresentaram níveis de creatinina superiores a 2 g/dL, e foi observada a evolução dos níveis de creatinina nos exames de seguimento após instituição de terapia inicial com hidratação e dexametasona. **Resultados:** Foram analisados 60 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo, com idade entre 29 e 95 anos. Do total da amostra, 28 pacientes apresentaram creatinina superior a 2 mg/dL, tendo 13 pacientes com dosagem superior a 4 mg/dL, que reduz a expectativa de recuperação para menos de 10%. Os níveis de ureia estavam acima do normal em 93% dos pacientes, e proteinúria foi encontrada apenas em 11 pacientes. A imunoglobulina monoclonal mais encontrada foi IgG, presente em 52% dos pacientes. O tratamento instituído evidenciou recuperação da função renal em 15 pacientes, no tempo mediano de 9 dias. **Discussão:** Uma importante causa de comprometimento renal no MM vista na literatura é a necrose tubular, porém hipercalcemia e hiperuricemia são condições que agravam o comprometimento renal. No estudo, foi encontrada hipercalcemia em apenas 10,7%

dos pacientes, já a hiperuricemia esteve presente em cerca de 40%. O tipo de MM mais encontrado neste trabalho condiz com a literatura, sendo 52% tipo IgG, seguido pelo tipo cadeia leve (26%). Mais de 95% dos pacientes apresentaram anemia, complicação comum da doença, que está relacionada à deficiência de eritropoetina, efeito mielossupressivo da quimioterapia e anemia de doença crônica. O tratamento instituído para lesão renal incluiu dexametasona em altas doses. Mais de 53% dos pacientes tiveram recuperação da função renal no tempo médio de 9 dias, o que não muda o curso da doença, já que ela não possui cura definitiva até o momento, mas influi na qualidade e sobrevida dos pacientes. **Conclusão:** A insuficiência renal é uma manifestação comum no MM e indicativa de carga tumoral. O uso de dexametasona, associado ao controle de ácido úrico, cálcio e hidratação vigorosa, apresenta melhora significativa do comprometimento renal em curto espaço de tempo e com impacto sobre a sobrevida dos pacientes.

504. PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO RETRATADOS COM BORTEZOMIBE EM PROTOCOLOS DE SEGUNDA LINHA

Bigonha JG, Vargas APML, Queiroz VC, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Inevitavelmente, quase todos os pacientes com Mieloma Múltiplo (MM) recaem após o tratamento de primeira linha. A escolha do regime de tratamento na recaída depende das drogas administradas previamente; duração e o grau da resposta; agressividade da doença; comorbidades e status funcional do paciente e a disponibilidade das novas drogas. Pacientes que recaem após serem tratados com regimes contendo o bortezomibe podem ser retratados com bortezomibe isoladamente ou em associação com outras drogas. Essa indicação foi baseada nos resultados do estudo internacional de fase 2, conhecido como RETRIEVE. Neste estudo, 40% dos 130 pacientes analisados (mediana de duas linhas prévias de tratamento) apresentaram resposta ao retratamento com bortezomibe isolado ou a associação bortezomibe/dexametasona (VD) e a duração de resposta para os pacientes que alcançaram pelo menos resposta parcial foi somente de 6,5 meses (Petrucce et al., 2013). Estudo recente mostrou que a sobrevida livre de progressão foi superior quando o VD foi associado com o anticorpo monoclonal daratumumabe (estudo CASTOR). **Objetivos:** Avaliar a resposta dos pacientes com MM retratados com regimes contendo o bortezomibe. **Métodos e resultados:** Entre o período de 2012 a 2017, foram acompanhados seis pacientes com MM do Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE) que receberam protocolos de retratamento com bortezomibe como protocolo de segunda linha. A idade variou de 66 a 87 anos. Cinco pacientes receberam o protocolo melfalano/prednisona/bortezomibe (VMP) e um paciente, a combinação bortezomibe/ciclofosfamida/dexametasona (VCD), seguida por consolidação com transplante de célula-tronco autóloga, como protocolos de primeira linha. Todos alcançaram pelo menos resposta parcial (RP), e a duração de resposta foi maior que 6 meses após o tratamento de primeira linha. Os protocolos de retratamento com bortezomibe foram: quatro pacientes receberam VCD; um VTD (VD/ talidomida); um VD. Um paciente apresentou resposta parcial; três < RP (estabilidade da doença) e dois apresentaram progressão de doença durante o tratamento. **Conclusões:** A nossa taxa de resposta foi baixa, mesmo usando o bortezomibe em tripla combinação. Entretanto, o número de pacientes analisados foi pequeno. Os estudos recentes que associaram as novas drogas mostraram resultados superiores, entretanto, em razão do alto custo desses regimes, não estão disponíveis em nosso serviço.

505. IMPACT OF DENOSUMAB (DMB) COMPARED WITH ZOLEDRONIC ACID (ZA) ON RENAL FUNCTION IN THE TREATMENT OF MYELOMA BONE DISEASE

Raje NS^a, Roodman GD^b, Willenbacher W^c, Shimzu K^d, Garcia-Saz R^e, Durie BG^f, Zhu L^g, Cheng PC^h, Bhatta Sⁱ, Terpos Eⁱ

^a Harvard University, Boston, United States

^b Indiana University School of Medicine, Indianapolis, United States

^c Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

^d Kyushu Institute of Technology, Fukuoka, Japan

^e University Hospital of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

^f International Myeloma Foundation, North Hollywood, United States

^g Amgen Inc., Thousand Oaks, United States

^h Kite Pharma, Los Angeles, United States

ⁱ University of Athens School of Medicine, Athens, Greece

Background: Osteolytic bone disease and renal dysfunction are complications of multiple myeloma. ZA, used for the prevention and treatment of bone complications, can be nephrotoxic. DMB inhibits RANKL and thereby osteoclast function, and is not renally cleared. This international, phase III, randomized, double blind study evaluates the efficacy and safety of DMB compared with ZA in newly-diagnosed myeloma patients. **Methods:** Eligible patients were randomized 1:1 to DMB 120 mg SC Q4W or ZA 4 mg (renally adjusted) IV Q4W along with antimyeloma therapy. Patients with baseline CrCl < 30 mL/min were excluded due to ZA dosing restrictions. The primary endpoint was non-inferiority of DMB to ZA with respect to time to first on-study SRE. Overall survival (OS) was a secondary endpoint and progression-free survival (PFS) was an exploratory endpoint. Renal toxicity and safety were assessed. **Results:** One thousand seven hundred and eighteen patients were randomized, 859 to each arm. Baseline renal insufficiency (CrCl ≤ 60 mL/min) was reported in 26.7% of patients. DMB was non-inferior to ZA (p = 0.01) in delaying time to first on-study SRE. Fewer AEs potentially related to renal toxicity were reported with DMB compared to ZA overall (10.0% vs. 17.1%, p < 0.001) in those with baseline CrCl > 60 mL/min (8.8% vs. 14.2%) and particularly in those with baseline CrCl ≤ 60 mL/min (12.9% vs. 26.4%). Twelve point five per cent of patients on DMB experienced an increase in creatinine, compared to 20.8% of those on ZA. Median cumulative exposure (Q1, Q3) to DMB was 15.75 months (8.18, 25.79) compared to 14.78 months (7.46, 24.87) for ZA. PFS yielded an HR (95% CI) of 0.82 (0.68, 0.99); descriptive p = 0.036. OS HR (95% CI) between DMB and ZA was 0.9 ([0.70, 1.16]; p = 0.41), with fewer deaths in DMB (121 [14.1%]) than in ZA (129 [15.0%]). **Conclusions:** DMB achieved the primary endpoint of non-inferiority to ZA in delaying time to first on-study SRE in patients with newly diagnosed MM. Patients on DMB had a significantly lower rate of renal AEs compared to ZA; more importantly, this rate was 2-fold lower in patients with renal insufficiency (CrCl ≤ 60 mL/min). The bone-specific benefits in combination with the renal function results and possible prolongation of PFS with DMB therapy are promising. Clinical trial information: NCT01345019.

506. IMPACTO DO TRATAMENTO SOBRE A REGENERAÇÃO DE CÉLULAS B POR CITOMETRIA DE FLUXO DE ALTA SENSIBILIDADE (NEXT FLOW GENERATION) EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Pontes RM^a, Flores-Montero J^b, Sanoja-Flores L^b, Puig N^c, Magalhães RJP^d, Salgado ABS^d, Maiolino A^d, Paiva B^e, Van-Dongen JJ^f, Orfao A^b

^a Faculdade de Medicina e Serviço de Citometria, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Centro del Investigación de Cáncer (IBMCC-CSIC/USAL-IBSAL); Servicio de Citometria (NUCLEUS) e Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, Espanha

^c Departamento de Hematologia, Hospital Universitario de Salamanca (HUSAL), Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, Espanha

^d Serviço de Hematologia Clínica, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra (UNAV), Pamplona, Espanha

^f Department of Immunology, Erasmus MC, University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, Países Baixos

Diversos estudos vêm mostrando o papel do sistema imune no desenvolvimento do Mieloma Múltiplo (MM); entretanto, não há descrição do padrão de regeneração de células B durante o seu tratamento. Por isso, nosso objetivo foi avaliar a regeneração de células B na medula óssea de pacientes com MM em várias etapas do tratamento no momento da detecção de DRM por CFM com estratégia de alta sensibilidade – Next Generation Flow (NGF). Foram analisadas 190 amostras de pacientes com MM (45% M e 55% H; idade mediana de 65 anos [37 a 87 anos]), das quais: 16 no diagnóstico, 30 pós-indução, 76 D + 100, 59 manutenções/consolidação e nove fora de tratamento, e oito amostras de MO de doadores saudáveis (≥ 50 anos). No momento do tratamento D + 100, foram incluídas amostras de dois centros de pesquisa: HUSAL/USAL (n = 64) e HUCFF/UFRJ (n = 12). Os regimes de indução eram compostos por protocolos triplos (IP + IMiDs + Esteroides), seguidos de altas doses de melfalano com resgate autólogo de células-tronco hematopoéticas, ao passo

que os pacientes em manutenção/consolidação seguiram esquemas de tratamento de segunda linha – IP + IMiDs e/ou IP + esteroides e/ou anticorpos monoclonais ou INF ou IPs. Todas as amostras de MO foram submetidas a lise celular em massa com solução de cloreto de amônio para a aquisição > 10⁷ de células e marcadas com uma combinação de dez anticorpos. Painel EuroFlow MM DRM. Das 174 amostras, 36% apresentaram DRM- e 64% DRM+, sendo que 50% dos pacientes em CR/sCR apresentavam DRM+. No diagnóstico, os pacientes apresentam uma redução significativa dos precursores BII e dos plasmócitos normais em relação aos doadores saudáveis. No momento pós-indução, existia um incremento dos precursores B, em relação aos pacientes com MM sintomático ao diagnóstico, associado a uma redução de células B pré-CG e pós-CG, independente do status de DRM; com respeito ao compartimento de plasmócitos normais, observou-se uma redução, em relação aos doadores saudáveis, independente do status de DRM. Por outro lado, no D + 100, independentemente do status de DRM, existia uma recuperação medular pós-tratamento, com incremento dos precursores B e de células pré-CG, em contraste com uma redução das células B pós-CG. No momento fora de tratamento, observamos uma recuperação medular dos precursores B, células pré-CG, células pós-CG e aumento percentual dos plasmócitos normais, porém a recuperação imune desses plasmócitos não é suficiente para atingir os níveis de um indivíduo saudável. A diminuição dos precursores B e plasmócitos normais que encontramos no diagnóstico provavelmente é reflexo da ocupação dos seus sítios de ligação por plasmócitos clonais. Durante o tratamento, a redução da carga tumoral deixa livre esses sítios para os precursores B, que rapidamente se recuperam. No entanto, a citorredução leva a uma drástica diminuição das células B maduras, e a regeneração dos precursores até células pré e pós-CG é mais lenta. No D + 100 pós-transplante, a recuperação dos precursores B e células B-naïve é mais intensa, mas não as de células memória. Este estudo pode constituir um ponto de partida para explorar a importância das células B do microambiente medular no MM. A NGF emerge como uma excelente abordagem para avaliar a regeneração de células B residuais/normais na MO, em paralelo com a detecção da DRM em pacientes com MM pós-tratamento.

507. PLASMOCITOMA MÚLTIPLO EXTRAMEDULAR COM LESÕES MULTIFOCAIS: RELATO DE CASO RARO

Fukumoto MF^a, Marcondes AL^a, Gáspari LRS^b, Tsuji LC^b, Correa JR^b, Antunes RNS^{a,b}

^a Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^b Centro de Oncologia, Hospital Santa Casa de Misericórdia de Marília, Marília, SP, Brasil

Objetivo: Relatar uma forma atípica e, portanto, rara de manifestação multifocal do plasmocitoma, caracterizada por múltiplas lesões ósseas e de tecidos moles, com ausência de plasmocitose medular. **Materiais e métodos:** O relato de caso foi realizado a partir de entrevista clínica, revisão de prontuário e de literatura médica específica. **Resultado/Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 38 anos, transplantado renal, com uso de medicações imunossupressoras de longa data, evoluindo com perda de peso e dores ósseas intensas, associados ao aparecimento de múltiplas lesões ósseas líticas e plasmocitomas extramedulares de tecidos moles, associado a componente monoclonal de 4,45 g/dL e intensa anemia. O estudo morfológico do aspirado de medula óssea não mostrou plasmocitose medular, ao passo que a citometria de fluxo detectou pequeno subclone plasmocitário anômalo correspondente a 0,09% da população celular nucleada total adquirida. **Discussão:** Contrariamente à apresentação clássica do plasmocitoma, caracterizada por lesões únicas isoladas, sejam extramedulares ou ósseas, denominado assim plasmocitoma solitário, o plasmocitoma múltiplo constitui uma forma clínica raramente observada na prática clínica, que pode se associar à condição de imunossupressão prévia, como neste relato de caso. Sua apresentação atípica permite diagnósticos diferenciais com outras neoplasias, entre elas, tumores sólidos metastáticos, cuja diferenciação se estabelece somente após estudo histológico e de monoclonalidade plasmocitária a partir da realização de biópsia da lesão tumoral. **Conclusão:** Ainda que raros, os plasmocitomas extramedulares podem envolver múltiplos órgãos simultaneamente, incluindo ossos e tecidos moles, representando um desafio diagnóstico ao clínico, que deve estar atento a essa possibilidade frente a apresentações clínicas semelhantes à aqui descrita, possibilitando, dessa forma, uma rápida introdução terapêutica, que se faz necessária devido à agressividade

e mau prognóstico observados em pacientes portadores dessa patologia.

508. PESQUISA DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA POR CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA DE NOVA GERAÇÃO (NGF) EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO APÓS O TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Salgado ABS^a, Pontes RM^b, Tibúrcio E^c, Santos JB^c, Pimenta G^d, Dutra HS^e, Magalhães RJP^d, Costa ES^f, Maiolino A^a

^a Serviço de Hematologia Clínica, Faculdade de Medicina, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Faculdade de Medicina e Serviço de Citometria, Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Serviço de Hematologia Clínica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Instituto de Ciências Biomédicas, Centro de Ciências da Saúde (CCS), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^f Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Devido ao surgimento de novas estratégias terapêuticas para o mieloma múltiplo (MM), o prognóstico dessa doença vem melhorando significativamente. Sendo assim, faz-se necessárias técnicas mais sensíveis para avaliar a doença residual mínima (DRM) em pacientes que tiveram alta qualidade de resposta durante o tratamento. O objetivo deste trabalho foi implantar e avaliar a DRM por citometria de fluxo multiparamétrica de nova geração (NGF) em pacientes com MM no D + 100 pós-transplante de autólogo de células-tronco hematopoéticas (TACTH) na medula óssea (MO) e comparar com as técnicas convencionais de quantificação de proteína monoclonal (Ptn-M) no soro. **Metodologia:** Até o momento, foram incluídos no estudo 17 pacientes com diagnóstico de MM submetidos ao TACTH no HUCFF/UFRJ entre 11/2016 e 07/2017, com as seguintes características: oito F e nove M, média de idade de 58 anos (41-71), indução com CTD n = 8 ou VCD n = 9. Foram utilizados os critérios convencionais de resposta ao tratamento do International Myeloma Working Group (IMWG), adicionados à resposta imunofenotípica (RCI), que inclui os pacientes que alcançaram a remissão completa por todas as técnicas de avaliação do componente M adicionado aos estudos de NGF. Todas as amostras de MO foram coletadas no D + 100 pós-TACTH, e submetidas a lise celular em massa (*bulk lysis*) para a aquisição de células (www.EuroFlow.org) e marcadas com o painel EuroFlow MM-DRM, com uma combinação de dez anticorpos otimizados em dois tubos de oito cores. Foram adquiridas 10⁷ células para cada amostra de MO utilizando o equipamento FACS Canto II (BD Biosciences, San Jose, EUA). Os dados foram analisados utilizando o software Infinicyt (versão 1.8RC6, Cytognos SL, Salamanca, Espanha). **Resultados:** Das 17 amostras de MO avaliadas, oito estavam em remissão completa estrita (RCE), seis em remissão completa (RC), uma em remissão parcial muito boa (RPMB) e duas em resposta parcial (RP). O resultado encontrado na avaliação da DRM por NGF na MO foi de 12 DRM positivas (70%) e apenas cinco DRM negativas (30%). Entre os pacientes com RCI positiva, seis pacientes estavam RCE, três em RC, um paciente em RPMB e dois pacientes estavam em RP. A sensibilidade de detecção DRM alcançada foi de 10⁻⁶ células. **Discussão:** Diversos estudos comprovaram a importância da investigação da DRM por citometria de fluxo, uma vez que indivíduos que alcançam a DRM negativa apresentam maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global, independente do tratamento recebido. Contudo, essa prática não está validada para uso clínico. No nosso estudo, a maioria dos pacientes previamente classificados como RC e RCE (70%) ainda apresentavam infiltração medular em pequenas quantidades 100 dias após o TACTH não detectável por outras técnicas. **Conclusão:** Essa é uma análise preliminar e a primeira descrição de DRM por NGF em instituições brasileiras. Em nosso serviço, foi possível implantar com sucesso a detecção de DRM com alta sensibilidade. Para compreensão do significado clínico da DRM em baixos níveis encontrada em parte dos pacientes de nosso estudo, será necessário o aumento da casuística e do tempo de acompanhamento.

509. HIPOVITAMINOSE D EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Costa BCL^a, Farias DLC^b, Alcantara KC^a

^a Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^b Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivo: O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos patológicos clonais na medula óssea. Estudos mostram que a deficiência de vitamina D tem impacto negativo sobre a progressão do MM e os eventos ósseos relacionados. O objetivo deste estudo foi verificar o status de vitamina D em pacientes com MM acompanhados no ambulatório de hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG). **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de corte transversal, realizado entre agosto e dezembro de 2015, por meio de revisão de prontuário e dosagem sérica de 25-hidroxivitamina D pelo método de quimioluminescência. Foram incluídos 39 pacientes adultos de ambos os sexos com diagnóstico de MM, sintomáticos e assintomáticos, que não encontravam-se em suplementação de vitamina D. **Resultados:** A mediana de idade dos pacientes foi de 70 anos (44-86 anos), sendo que 56,4% (22/39) eram do sexo feminino, e a proteína monoclonal mais secreta foi a IgG, correspondendo a 56,8% (21/37) dos casos. Além disso, 94,7% (36/38) dos pacientes tinham MM sintomático, 40,7% (11/27) encontravam-se no estágio III do sistema de estadiamento ISS e 89,5% (34/38) estavam em esquema quimioterápico. A média de vitamina D sérica foi de 27,1 ng/mL. Com relação ao status de vitamina D, 28,2% (11/39) dos pacientes tinham níveis suficientes (> 29 ng/mL) e 71,8% (28/39) tinham hipovitaminose D. Destes, 25,6% (10/39) apresentavam deficiência (< 20 ng/mL) e 46,2% (18/39) tinham insuficiência (20-29 ng/mL) de vitamina D. **Discussão:** A vitamina D é importante na inibição da proliferação celular e angiogênese, indução da diferenciação celular e promoção da apoptose. A hipovitaminose D em pacientes com MM e os possíveis fatores desencadeantes têm sido descritos em diversos estudos. O MM é uma doença que acomete principalmente a população idosa que tem exposição solar limitada e redução na dieta e na qualidade alimentar, o que pode levar à hipovitaminose D. Além disso, a produção cutânea de vitamina D, após a exposição solar, diminui com a idade devido à atrofia da pele e à consequente redução de seu precursor, 7-deidrocolesterol. Esses fatores, associados à infiltração de plasmócitos na MO, podem ser a causa da alta prevalência de hipovitaminose D nesses indivíduos. **Conclusão:** O presente estudo mostra que existe elevada prevalência de hipovitaminose D em pacientes com MM e destaca a importância da dosagem sérica e suplementação de vitamina D nesses pacientes.

510. NEOPLASIA MIELOIDE SECUNDÁRIA A MIELOMA MÚLTIPLO

Miura TES, Ferreira TZ, Sandes AF, Gonalves MV, Perazzio ADSB, Chauffaille ML

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação de plasmócitos clonais na medula óssea. É a segunda neoplasia mais frequente, representando 1% de todos os tipos de câncer, com sobrevida podendo chegar a mais de 10 anos, graças ao desenvolvimento de novas drogas e estratégias de tratamento. Leucemia aguda secundária à terapia, é entidade reconhecida e ocorre em cerca de 20% dos pacientes tratados com quimioterapia, geralmente com sobrevida pequena, independentemente da terapia usada. **Objetivos:** Avaliar, em estudo retrospectivo, entre os casos diagnosticados de MM, quantos desenvolveram neoplasia secundária relacionada à terapia prévia. **Materiais e métodos:** Foram selecionados 428 casos de MM diagnosticados no período de 01/01/12 a 30/04/17 no laboratório Fleury, classificados em conformidade com os critérios da OMS (Swerdlow et al.; 2008) após avaliação de plasmócitos monoclonais em medula óssea, detecção de proteína monoclonal sérica e/ou urinária e a presença de um ou mais danos orgânicos relacionados ao MM. Destes, dois casos desenvolveram neoplasia secundária, abaixo descritas. **Resultados:** Dos casos observados, um desenvolveu síndrome mielodisplásica com excesso de blastos tipo II e outro desenvolveu leucemia mieloide aguda (LMA). A incidência de uma segunda neoplasia foi rara (0,5%), a mediana de idade foi 69 anos (variou de 36 a 90 anos), relação

H:M = 1,17:1, todos pós-quimioterapia, tendo recebido inibidores do proteossoma e agentes alquilantes. O caso de SMD tinha cariótipo normal, e o caso de LMA tinha alterações citogenéticas, como a monossomia do cromossomo 7 e a deleção intersticial do braço curto do cromossomo 5. **Discussão:** O efeito leucemogênico de agentes quimioterápicos após tratamento para neoplasias é bem conhecido. Neoplasias relacionadas à terapia surgem em 10 a 20% dos indivíduos que receberam agentes alquilantes, radiação ionizante, inibidores da topoisomerase II e outros antimetabólicos. Anormalidades citogenéticas aparecem em até 80% dos casos, sendo as mais frequentes as que envolvem os cromossomos 5 e 7, o que corrobora esses dados. A incidência aqui reportada foi muito rara (0,5%), mas o tempo foi curto. Habitualmente, a neoplasia secundária ocorre de 2 a 20 anos após o tratamento primário. Portanto, na casuística aqui relatada, não houve tempo para ampla manifestação.

511. PLASMOCITOMA CUTÂNEO EXTENSO: RELATO DE CASO

Miqueloto JK^a, Loureiro WP^b, Gallucci MC^c, Santos BMD^a

^a Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, PR, Brasil

^b Oncocentro Paraná, Curitiba, PR, Brasil

^c Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de plasmocitoma cutâneo extenso, sem evidência de mieloma múltiplo, em paciente transplantado hepático em uso de imunossupressor desde 2005. **Material e método:** Este estudo foi realizado por meio da coleta de dados do prontuário hospitalar da paciente. **Resultados:** Este relato é de um paciente de 67 anos, com antecedente de leiomiossarcoma de coxa direita tratado com cirurgia em 1998 e transplante hepático por cirrose alcoólica em 2005, desde então em uso de tacrolimus 1 mg de 12 em 12 horas. Em setembro de 2016, iniciou com nódulos cutâneos e intradérmicos violáceos, ulcerados, sangrantes e de crescimento rápido em membro inferior direito, raiz de coxa, virilha e região sacral. Realizou biópsia da lesão, e a imuno-histoquímica foi compatível com plasmocitoma. Nos exames complementares, tinha hemoglobina de 10,1 mg/dL, creatinina de 0,78 mg/dL, cálcio iônico = 1,22 mmol/L, beta-2 microglobulina = 4,7 mg/L, imunoeletroforese de proteínas séricas com IgG = 994 mg/dL, kappa = 301 mg/dL e descrição de presença de componente biclonal IgG e kappa, imunoeletroforese de proteínas urinárias com ausência de bandas monoclonais, raio X de esqueleto axial normal. Na análise de medula óssea: mielograma com discreta hiperplasia com linfócitos e plasmócitos normais, imunofenotipagem com plasmócitos policlonais e ausência de população celular anômala, cariótipo normal e exame anatomopatológico da biópsia de medula óssea com discreta hiperplasia e esparsos agregados de células plasmáticas. Devido à extensão da doença cutânea, iniciou tratamento quimioterápico sistêmico com ciclofosfamida, dexametasona e bortozomib (CyBORD). Após cinco ciclos, o paciente apresentou melhora das lesões cutâneas, porém evoluiu com sepsse pulmonar, foi internado em UTI e tratado com antibióticos de amplo espectro com boa evolução seguida de alta hospitalar. Retornou 15 dias após alta com tamponamento cardíaco de etiologia não definida, evoluindo a óbito em 06/03/2017. **Discussão:** Os plasmocitomas cutâneos podem ocorrer como lesões primárias, sem comprometimento da medula óssea, ou secundariamente, como resultado de uma disseminação hematogênica por mieloma múltiplo primário do osso. No caso de uma doença primária, esta é rara, correspondendo à variação de 3 a 12% dos casos de plasmocitomas extramedulares. O envolvimento específico da pele em pacientes com mieloma múltiplo ocorre em 2% dos casos. No caso relatado, o comprometimento cutâneo foi verificado sem o comprometimento ósseo primário pelo mieloma. O tratamento preferencial inicial nos casos de lesão solitária é a excisão cirúrgica, a radioterapia local, ou a combinação delas. O paciente deste relato foi submetido a quimioterapia sistêmica com esquema CyBORD devido à extensão da doença. Na presença de uma lesão cutânea, estima-se que 50% dos pacientes evoluam desfavoravelmente, chegando ao óbito em até 6 meses do diagnóstico. Esse paciente evoluiu a óbito dentro de 6 meses devido a tamponamento cardíaco de origem indeterminada, apesar da melhora das lesões cutâneas. **Conclusão:** Este relato mostra o caso de um paciente com plasmocitoma cutâneo sem evidência de mieloma múltiplo, com lesões cutâneas extensas, em uso de imunossupressor tacrolimus devido a transplante hepático, que fez tratamento com protocolo CyBORD com resposta satisfatória das lesões cutâneas, porém evoluiu a óbito por tamponamento cardíaco de etiologia indeterminada.

512. SÍNDROME DE POEMS TRATADA COM BORTEZOMIBE: RELATO DE CASO

Franca KAN, Botelho LFB, Abrantes MBSO, Araújo AVA, Severo AJ, Costa LTF, Oliveira IP, Mendes LHP, Holanda AKG, Souza DDR

Universidade Federal do Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Relatar um caso raro de síndrome de POEMS em paciente acompanhada ambulatorialmente em um serviço de hematologia de João Pessoa (PB). **Materiais e métodos:** O presente trabalho foi estruturado com base no seguimento clínico da paciente, bem como na análise de resultados de exames. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, branca, procedente de João Pessoa (PB), com queixa principal de parestesia em MMII e MMSS, bem como alodínia em mãos há cerca de um ano. Foi acompanhada ambulatorialmente em um serviço de hematologia, quando apresentava, no exame, esplenomegalia e manchas hiperocrômicas em mãos e tórax. Realizou-se eletroneuromiografia prévia, demonstrando polineuropatia sensitivo-motora axial crônica grave. Em tomografias computadorizadas de tórax e abdome, apresentou linfadenomegalias mediastinal superior e para-aórtica, respectivamente, além de esplenomegalia. Solicitou-se, ainda, imunofluorescências sanguínea e urinária, que demonstraram presença de proteína monoclonal do tipo IgG e cadeia leve do tipo kappa, e ressonância magnética de coluna lombossacra, com resultados sem anormalidades. Sendo assim, com os achados de proteína monoclonal, organomegalia (esplenomegalia), adenomegalia sugestiva de doença de Castleman, alterações cutâneas hiperocrômicas e polineuropatia sensitivo-motora, diagnosticou-se a paciente como portadora de síndrome de POEMS e iniciou-se quimioterapia com bortezomibe. A paciente respondeu com sucesso ao tratamento, evoluindo com melhora significativa da parestesia em MMII e MMSS ainda no primeiro ciclo da quimioterapia. Após cinco ciclos, houve negatificação da proteína M em imunofixação sanguínea. **Discussão:** A síndrome de POEMS é uma discrasia rara de células plasmáticas caracterizada pela presença de doença monoclonal de plasmócitos, polineuropatia periférica e outras manifestações paraneoplásicas, como organomegalias, endocrinopatias, alterações cutâneas, papiledemas, lesões osteoescleróticas e aumento do volume extravascular. A prevalência dessa patologia é de 0,3 por 100.000 habitantes, sendo mais comum na quarta ou quinta década de vida. O diagnóstico da síndrome de POEMS é estabelecido por meio de critérios determinados pela Mayo Clinic, ou seja, para o paciente ser diagnosticado, ele deve, no mínimo, ter dois critérios maiores e um critério menor da lista. O tratamento dessa doença é feito com terapias anti-VEGF, drogas imunomoduladoras e inibidores de proteossomo com sobrevida de até 13,8 anos. O caso relatado foi bem característico, havendo a presença de polineuropatia, desordem monoclonal plasmática, associada com adenomegalias, alterações cutâneas e organomegalia. Como tratamento, foi administrado bortezomibe, um inibidor de proteossomos, que permitiu a melhora do quadro. **Conclusão:** A síndrome de POEMS é uma rara desordem monoclonal diagnosticada por meio de critérios bem definidos. Ela apresenta caráter indolente e morbidade elevada, comprometendo a qualidade de vida do paciente. Além disso, seu diagnóstico diferencial com desordens sistêmicas e polineuropatias possibilita o tratamento precoce. O uso de bortezomibe, quimioterápico inibidor de proteossomos, demonstrou melhoras nos sintomas decorrentes da polineuropatia, devendo ser considerado uma opção no tratamento da síndrome de POEMS.

513. SOBREVIDA GLOBAL EM DOIS ANOS DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO/UFCE

Souza JH, Silva HF, Duarte FB, Kaufman J, Barroso KSN, Leitão JP, Araújo BSGSP, Oliveira DS, Batista S, Cordeiro MD, Gurgel LA

Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: Avaliar a sobrevida global em dois anos de pacientes e descrever as principais variáveis associadas a melhor ou pior desfecho nessa população. **Material e métodos:** Estudo transversal realizado com os dados dos pacientes acompanhados com mieloma múltiplo no ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio – Universidade

Federal do Ceará (HUWC-UFCE). Total de 184 pacientes, dos quais 101 do sexo masculino (54,8%); 83 do sexo feminino (45,2%). A mediana de idade nos pacientes foi de 69 anos. **Resultados:** A sobrevida global dos pacientes com mieloma múltiplo em dois anos foi de 45%, com mediana de sobrevida de 600 dias. **Discussão:** O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica com espectro de apresentação e de gravidade heterogêneo. Corresponde a aproximadamente 1% de todos os tipos de neoplasias e 10-15% das neoplasias hematológicas. A mediana de idade em dados internacionais foi de 70 anos. Os principais fatores de risco atuais associados à piora do desfecho de pacientes com MM são beta2-microglobulina, albumina sérica, marcadores genéticos de pior desfecho (t(4;14);del17p13;del13) e LDH. O tratamento dessa enfermidade tem evoluído muito nas últimas décadas, especialmente com a inclusão de novos medicamentos, como inibidores de proteossoma e imunomoduladores. A mediana de idade no presente estudo foi de 69 anos, o que está compatível com os dados internacionais. A sobrevida global em 2 anos atingida no presente estudo foi de 45%. A idade e o sexo não estiveram associados a melhora ou piora da sobrevida global em 2 anos. O nível de creatinina no diagnóstico esteve associado à tendência de melhor desfecho em pacientes com creatinina abaixo de 2 mg/dL contra pacientes com creatinina acima de 2 mg/dL no diagnóstico (30% vs. 50%, p-valor = 0,016). **Conclusão:** No presente estudo, o nível de creatinina no diagnóstico esteve associado à tendência de melhor desfecho em 2 anos de pacientes com MM acompanhados no HUWC-UFCE.

514. SOBREVIDA EM DOIS ANOS DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO QUE FIZERAM TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS: EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO (UFCE)

Souza JH, Silva HF, Duarte FB, Kaufman J, Barroso KSN, Araújo BSGSP, Oliveira DS, Batista S, Gurgel LA, Leitão JP, Cordeiro MD

Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: Avaliar a sobrevida em dois anos estratificada por feitura ou não de transplante de células-tronco hematopoieticas em pacientes com mieloma múltiplo. **Material e métodos:** Estudo transversal feito com os dados dos pacientes acompanhados com mieloma múltiplo no ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará. Total de 184 pacientes, dos quais 101 do sexo masculino (54,8%); 83 do feminino (45,2%). **Resultados:** A sobrevida em dois anos de pacientes com mieloma múltiplo (MM) estratificada por feitura ou não de transplante de células-tronco hematopoieticas autólogo (autoTCTH) foi de 85% para os pacientes que fizeram autoTCTH contra 45% dos que não fizeram autoTCTH, p-valor = 0,001. **Discussão:** O MM é uma neoplasia hematológica com patente melhora do desfecho em pacientes que fazem o autoTCTH, é a principal indicação dessa modalidade de tratamento. Os esquemas de condicionamento pré-TMO são baseados na maioria das vezes em esquemas que contenham melfalan. A indicação do autoTCTH é complexa e depende da avaliação da elegibilidade do paciente para se submeter a essa modalidade terapêutica. No presente estudo, a sobrevida global em dois anos de pacientes que foram submetidos ao autoTCTH foi maior do que aquela dos pacientes que não fizeram o autoTCTH (85% vs. 45%, p-valor = 0,001). Na atual conjuntura do tratamento do MM, no qual novas opções terapêuticas surgem, o autoTCTH ainda se mostra uma opção terapêutica de extrema importância no manejo de pacientes com MM. A feitura do autoTCTH exige uma estrutura hospitalar adequada, bem como equipe de profissionais de saúde aptos a lidar com as complexidades inerentes ao procedimento. Nesse contexto, também se demonstra a importância do aumento do número leitos do Sistema Único de Saúde (SUS) destinados a esses pacientes, tendo em vista a melhoria considerável do desfecho em pacientes que fizeram o autoTCTH. **Conclusão:** O autoTCTH esteve associado à significativa melhoria do desfecho em dois anos de pacientes com MM acompanhados no ambulatório do HUWC-UFCE. Os presentes dados demonstram a importância dessa modalidade de tratamento no SUS, especialmente no contexto do surgimento de medicamentos novos para MM com indisponibilidade no sistema público de saúde.

515. LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS: RELATO DE CASO

Oliveira CF, Sobrinho JA, Carvalheiro PC, Mourad SC, Trofo RPC

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia de células plasmocitárias é uma neoplasia de células B maduras caracterizada por proliferação clonal anormal de plasmócitos na medula óssea, com produção excessiva de imunoglobulinas monoclonais e lesões ósseas. Representa 1% das doenças neoplásicas e 13% das neoplasias hematológicas. No Brasil, a mediana de idade ao diagnóstico, em estudos nacionais, é de 60,5 anos, a maioria é diagnosticada com doença avançada. Os testes laboratoriais cada vez mais sensíveis identificam o componente monoclonal e definem sua quantidade e o tipo de proteína anormal presente no soro e/ou urina, auxiliam o diagnóstico e a avaliação terapêutica. **Objetivo:** Relato de caso de diagnóstico e achado morfológico exuberante em caso de leucemia de células plasmocitárias secundária a mieloma múltiplo. **Material e métodos:** Paciente de 65 anos, sexo feminino, com diagnóstico prévio de leucemia de células plasmocitárias. Hemograma: com anemia Hb = 7,9 g/dL, plaquetopenia 59.000, leucocitose 28.800, no esfregaço sanguíneo observou-se a presença de rouleaux e 78% de plasmócitos displásicos circulantes. Proteína sérica detectou a presença de dois componentes monoclonais ambos identificados como IgA lambda. Beta 2 microglobulina 4,8 mg/dL. Proteínas urinárias de Bence-Jones positiva. 2016: Diagnóstico de leucemia de células plasmocitárias e TMO com protocolo VGPR+ consolidação e IIVC por quatro meses. 2017: Agravamento e óbito. **Resultados:** A imunofenotipagem demonstrou 91% de plasmócitos anômalos, que coexpressam os antígenos CD138, CD38 de elevada intensidade e imunoglobulina de cadeia leve lambda, ambas intracitoplasmáticas, em associação com a perda dos antígenos CD45 e CD19 e expressão anômala de CD56. No mielograma apresentou 94% de plasmócitos displásicos, compatível com leucemia plasmocítica. Paciente foi a óbito em 2017. **Discussão:** Achados morfológicos observados na análise morfológica do sangue periférico no hemograma. O caso chamou atenção durante a rotina devido à alta complexidade morfológica com a presença de plasmócitos displásicos circulantes. **Conclusão:** O prognóstico dos pacientes com LCP é ruim, principalmente nos casos de doença secundária. Portanto, a presença dos plasmócitos displásicos circulantes no sangue periférico associada ao diagnóstico da paciente é enriquecedor para associação laboratorial e clínica.

516. THE USE OF SALVAGE INFUSIONAL CHEMOTHERAPY REGIMEN FOR RELAPSED / REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA – A BRAZILIAN CENTER'S EXPERIENCE

Boekel JGV, Pena EA, Herriot LB

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Background: Despite the impact of proteasome inhibitors (PI), immunomodulatory agents (IMiD) and monoclonal antibody in the treatment of multiple myeloma (MM), protocols with infusional chemotherapy regimens continue to be used in order to achieve a good response in countries that do not have such a large arsenal of new drugs. In Brazil, the access to new drugs is limited; thus, good responses are still achieved by traditional infusional chemotherapy. On this review, we have patients with relapsed and refractory MM (RRMM) who were double refractory to a PI and an IMiD, and who later showed a significant overall rate response when treated with infusional regimens. **Methods:** The authors performed a single-institution observational study where five patients were treated with infusional therapy bortezomib, thalidomide, dexamethasone, cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, and etoposide (VTD-PACE), after having relapsed with previous regimens with PI and IMiD. Our methods for response assessment were bounded by our restricted financial status. The authors' hospital, the National Cancer Institute, sometimes lacks tests like protein electrophoresis and immunofixation; therefore, the response was assessed through dosage of involved immunoglobulin, clinical status, electrophoresis and immunofixation when available. **Results:** After an initial therapy with PI and IMiD therapy, all patients relapsed before the end of the protocol, showing a short progression free survival (PFS). VTD-PACE regimen was subsequently performed aiming a minimal response as a bridge therapy to a melphalan-based consolidation. The majority of patients had a minimal response with the drop of immunoglobulin levels that was

associated with clinical improvement. The overall response rate (ORR) was 80%. All grades of response were seen, and the patients were divided into subgroups of response: partial response (PR = 40%); very good partial response (VGPR = 20%); complete response (CR: 20%); stable disease (20%), as per the International Myeloma Working Group definition. **Conclusions:** Traditional infusional chemotherapy regimen with VTD-PACE still plays a role in the treatment of RRMM in low-income countries, where the access to new drugs is limited. Therefore, continued use of this therapy is an effective alternative in order to improve the PFS of our patients. Despite the regimen's toxicity profile, a great overall response was obtained due to our support measures. The median overall survival on this select group was 13 months, exceeding the expectations for double-refractory patients with a limited therapeutic arsenal.

517. NECROSE DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTE COM NEOPLASIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS: RELATO DE CASO

Dionisio LM^a, Pinheiro GVS^b, Francóia PCO^a, Cruz BR^b, Bittencourt JIM^{a,b}, Krum EA^{a,b}, Koehler J^{a,b}, Moss MF^{a,b}

^a Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

^b Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

Introdução: A necrose de medula óssea (NMO) é uma condição raramente encontrada na prática clínica, cuja incidência, observada em uma ampla gama de distúrbios hematológicos malignos e não malignos, varia entre 0,5% a 37%. É caracterizada pela necrose do tecido hematopoietico e do estroma, com preservação do osso cortical. O diagnóstico é feito através do aspirado ou biópsia de medula óssea. A malignidade é apontada como principal causa de NMO. Outras causas são hemoglobinopatias, infecções, medicamentos, quimioterapia/radioterapia, síndrome antifosfolipídica, anorexia nervosa, síndrome hemolítica urêmica e coagulação intravascular disseminada. **Objetivos:** Apresentar os aspectos clínicos e laboratoriais de um caso de NMO em paciente diagnosticado com distúrbio linfoproliferativo. **Material e métodos:** Consulta a prontuário médico, dados laboratoriais e base de dados PubMed/MEDLINE. **Relato de caso:** Homem, 29 anos, relatou dor óssea intensa em membros superiores, inferiores e coluna vertebral, sudorese noturna e febre não aferida. Perda ponderal de 12 kg desde o início dos sintomas. Ao exame físico apresentou palidez cutânea e mucosa, abdômen difusamente doloroso à palpação profunda. Exames laboratoriais: Hb 8,4 g/dL, leucócitos 6,47 x 10⁹/L (com contagem diferencial normal), plaquetas 292 x 10⁹/L, VHS 71 mm, fosfatase alcalina 400U/L, LDH693 U/L, beta-2-microglobulina 3,3 ug/mL. Sorologias para HIV e hepatites B e C não reagentes. A análise de medula óssea evidenciou células picnóticas, de difícil reconhecimento e material de fundo necrótico eosinofílico, impossibilitou a avaliação morfológica, caracterizou necrose. Além disso, os achados sugeriram discrasia de células plasmáticas. Imunofixação sérica foi sugestiva de proteína monoclonal IgG lambda. Biópsia de lesão óssea sacral demonstrou focos de necrose e fibrose. Tomografia computadorizada mostrou lesões osteolíticas, algumas osteoblásticas, em toda a coluna toracolombar estudada, esterno, arcos costais, escápula e clavícula; hepatoesplenomegalia homogênea. Ressonância magnética da coluna lombossacra evidenciou presença de várias lesões expansivas, infiltrativas, com realce heterogêneo após contraste, mais acentuado em T12, L1 e L2, sacro e ilíacos. **Discussão:** O primeiro caso de NMO foi descrito em 1942 em um paciente com anemia falciforme. Cerca de 60% dos casos estão relacionados a doenças hematológicas malignas e 30% a tumores sólidos. Alguns estudos relatam predomínio de NMO em malignidades linfoides. Além disso, neste caso, a doença linfóide foi associada a osteonecrose, refletiu o estado isquêmico global induzido por células linfóides malignas altamente proliferativas. Sua fisiopatologia não foi totalmente elucidada, contribuiu para a complexidade do diagnóstico. Geralmente está relacionada a oclusão vascular mecânica e a hiperplasia da medula óssea. Quando a microvasculatura é restaurada, o material necrótico é fagocitado e há reconstituição do tecido medular. Os sintomas clínicos não são específicos e incluem fadiga, dores ósseas, febre, anemia, trombocitopenia, leucopenia ou leucocitose, coagulopatia, aumento da LDH e fosfatase alcalina. **Conclusão:** Relatamos um caso em que primeiramente foi evidenciada a NMO e em seguida a doença linfoproliferativa. Apesar de complexo, o diagnóstico da NMO e da doença primária subjacente é necessário para o correto tratamento e recuperação da medula óssea.

518. LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS (LCP) SECUNDÁRIA A MIELOMA MÚLTIPLO (MM): RELATO DE CASO

Francóia PCO^a, Dionísio LM^a, Pinheiro GVVS^b, Cruz BR^b, Bittencourt JIM^{a,b}, Krum EA^{a,b}, Koehler J^{a,b}, Moss MF^{a,b}

^a Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

^b Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil

Introdução: As gamopatias monoclonais são um grupo de desordens associadas à proliferação monoclonal de células plasmáticas (CP). Dentro desse grupo encontra-se o MM, que perfaz 1% dos tumores malignos e é responsável por cerca de 20% das mortes decorrentes de neoplasias hematológicas. A clínica varia desde pacientes assintomáticos até sintomáticos, destacam-se as manifestações ósseas, insuficiência renal, hipercalcemia, fraqueza, perda de peso e anemia. Os critérios diagnósticos do MM são: lesões ósseas, imunoglobulina monoclonal na urina ou soro e excesso de CP na medula óssea (MO). Cerca de 2 a 4% dos pacientes com MM evoluem para uma entidade rara e mais agressiva, a LCP, cuja incidência na Europa é de 0,04 caso por 100.000 pessoas/ano. **Objetivos:** Apresentar os aspectos clínicos e laboratoriais de um caso de LCP secundária. **Material e métodos:** Consulta a prontuário médico, dados laboratoriais e base de dados PubMed/MEDLINE. **Relato de caso:** Homem, 59 anos, com história de fraqueza, tontura, dispnéia, epistaxe, dor em membros inferiores e em hipocôndrio direito. Com quatro episódios de internamentos nos últimos dois anos para feitura de transfusão sanguínea. Hemograma: Hb 7,0 g/dL, Rouleaux e eritroblastos circulantes (EOC), leucócitos (WBC) $9,2 \times 10^3/L$ e plaquetas (PLT) $204 \times 10^3/L$; creatinina 0,7 mg/dL, ureia 41 mg/dL, albumina 2,3 g/dL e cálcio 10 mg/dL. Tomografia revelou hepatomegalia, esplenomegalia e cisto hepático no lobo esquerdo. Paciente evoluiu com edema pulmonar e foi submetido a toracocentese e posterior toracotomia devido a intercorrências no período. Posterior investigação da MO: 10% de CP, imunofenotipagem caracterizou 3,7% de CP com CD38+CD138+, expressão anômala de CD117, perda de expressão do CD45 e CD19, ausência de CD20 e CD56. Cariótipo normal. Demais exames: eletroforese de proteínas com componente monoclonal 6,5 g/dL, IgA 23 mg/dL, IgM 20 mg/dL, IgG 6,8 g/dL, Beta2 microglobulina 11,0 mcg/mL, cálcio 10,6 mg/dL. Após quatro meses, paciente foi readmitido com parada cardiorrespiratória e foi feita ressuscitação cardiopulmonar. Hemograma: Hb 8,6 g/dL, Rouleaux, EOC, WBC $29,1 \times 10^3/L$ e 15% de CP ($4,4 \times 10^3/L$) e PLT $163 \times 10^3/L$; creatinina 3,8 mg/dL e ureia 239 mg/dL. Após três dias, hemograma antes do início do tratamento foi feito: Hb 7,3 g/dL, Rouleaux, EOC, WBC $28,5 \times 10^3/L$ e 30% de CP ($8,6 \times 10^3/L$), PLT $97 \times 10^3/L$. **Discussão:** Segundo a classificação OMS, LCP é definida pela presença $\geq 20\%$ e $\geq 2 \times 10^3/L$ de CP em sangue periférico. A LCP pode ser primária ou secundária ao MM. Tipicamente, nos estágios iniciais do MM, as células tumorais são dependentes do microambiente da MO, o que é essencial para o crescimento, a sobrevivência e proteção. Além disso, as CP têm alto potencial de escape para a corrente sanguínea e formar doença extramedular. Essa disseminação não é causada apenas pela expressão diferente de moléculas de adesão e receptores de quimiocinas, mas também pela presença de alterações moleculares. Os marcadores típicos de plasmócitos (CD38/CD138) são igualmente expressos no MM e LCP. No entanto há diminuição da expressão de CD56 na LCP em comparação com o MM. O CD56 é uma molécula de adesão de células neuronais responsável por ancorar plasmócitos no estroma da MO, impede a circulação de CP. A ausência do CD56 no MM está associada a pior prognóstico. **Conclusão:** Critérios diagnósticos bem definidos para a diferenciação das gamopatias monoclonais são importantes, pois fornecem informações sobre o prognóstico, tratamento e acompanhamento.

519. PERFIL DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE SÃO PAULO

Simony ACSD^a, Caseiro MD^a, Rodrigues MM^a, Higashi F^b, Peres ALM^b, Crusoe E^c, Cury P^c, Dias ALMS^c, Rossato M^c, Hungria VTM^c

^a Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Serviço de Hematologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Disciplina de Hematologia e Oncologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica em que ocorre proliferação clonal de plasmócitos malignos na medula óssea.

Corresponde a 1% de todos os tipos de câncer e 10 a 15% das neoplasias hematológicas. Nos Estados Unidos, acima de 20.000 casos novos são diagnosticados ao ano. No Brasil, estima-se que sejam 7.600 casos ao ano. A idade mediana dos pacientes ao diagnóstico é de 67 anos e apenas 2% dos pacientes apresentam idade inferior a 40 anos. A sobrevida global varia de poucos meses a mais de 10 anos, a mediana é de quatro a seis anos, depende dos fatores prognósticos e do tratamento. No Brasil, os pacientes são geralmente diagnosticados com doença avançada e o padrão de tratamento varia nos diferentes centros, principalmente quando comparamos o atendimento do Sistema Único de Saúde e da medicina privada. **Objetivos:** Analisar as características demográficas e clínicas, além do padrão de acompanhamento e tratamento, de pacientes com mieloma múltiplo tratados em hospital terciário de São Paulo. **Metodologia:** Estudo brasileiro, unicêntrico, observacional e retrospectivo de pacientes com mieloma múltiplo, feito em hospital terciário de São Paulo. Foram incluídos pacientes diagnosticados entre 1 de janeiro de 2008 e 31 de dezembro de 2015. **Resultados:** Dos prontuários analisados, 276 pacientes apresentaram dados disponíveis para o estudo. A idade mediana ao diagnóstico foi de 61,5 anos (29 a 90), 44,6% do sexo feminino. Com relação às características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico, 85% dos pacientes apresentavam lesão óssea, a hemoglobina mediana foi de 10,2 mg/dL e 20% dos pacientes apresentavam a creatinina acima de 2 mg/dL. O componente monoclonal mais frequente foi IgG de 60,4%, seguido de IgA 22,4% e cadeias leves 14,8%. Com relação ao estadiamento de Durie & Salmon, 85,7% apresentaram estágio III; e International Staging System II e III, 35 e 37,5% respectivamente. Com relação ao tratamento, 43,2% dos pacientes foram submetidos ao transplante autólogo de medula óssea como tratamento inicial. **Conclusões:** No Brasil, os pacientes com mieloma múltiplo continuam a ser diagnosticados em estágio avançado da doença, mantêm-se o mesmo perfil quando comparado com dados nacionais de períodos anteriores (1998 a 2007). São necessários mais esforços para divulgar a doença entre as diferentes especialidades médicas e a comunidade, a fim de fazer o diagnóstico mais precocemente desses pacientes.

520. DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF FREELITE ASSAY FOR DETECTION IN BRAZILIAN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Crusoe E^a, Peres ALM^b, Higashi F^b, Cury P^a, Dias ALMS^a, Rossato M^a, Hungria CPM^c, Desiato M^a, Soares EM^d, Hungria VTM^a

^a Disciplina de Hematologia e Oncologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Serviço de Hematologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

^d The Binding Site Brazil, Brazil

Introduction: The polyclonal serum free light chain assays (sFLC) identify epitopes on the Kappa (κ) or Lambda (λ) light chain component of the immunoglobulin that are only exposed when not bound to their heavy chain partners. Since 2006, the assays have been included in the international guidelines for detection of monoclonal gammopathies (MGs). Total light chain (TLC) assays measure both free and bound κ or λ light chains and are not included in guidelines. This study was developed with Brazilian patients diagnosed with multiple myeloma (MM). **Materials and methods:** Sera from 56 MM patients (all at presentation-diagnosis) treated at Santa Casa de São Paulo, aged 44-80 years, were evaluated. From 56 patients, 24 were identified as IgG kappa, 12 IgG lambda, 8 IgA kappa, 4 IgA lambda, 5 monoclonal light chain kappa and 3 monoclonal light chain lambda. The serum was analysed retrospectively with κ and λ sFLC assays (Freelite®, The Binding Site, UK) and κ and λ TLC assays (Siemens Healthineers). Manufacturers' normal ranges were used to determine light chain clonality (Freelite κ/λ sFLC ratio 0.26-1.65; K/ λ TLC ratio 1.35-2.65). **Results:** At presentation, an abnormal κ/λ sFLC ratio was present in 52 of the patients. In comparison, an abnormal κ/λ TLC ratio was present in 48 of the same patients evaluated. The TLC assay misdiagnosed four patients, while Freelite® was able to detect all of them correctly. **Conclusion:** In our study, the TLC assay failed to detect the correct monoclonal light chain patients at presentation; in comparison, all patients were correctly identified using sFLC assays. These preliminary findings with a population from Brazil helped to corroborate other findings on the insensitivity of the TLC for MM diagnosis. We suggest that physicians and laboratories be aware of these differences and adhere to

the international guidelines recommending the inclusion of sFLC analysis in the conventional panel of tests for diagnosis and monitoring of MGs.

521. CARFILZOMIB-INDUCED IMMUNE HEMOLYTIC ANEMIA: REPORT OF THREE CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Ferreira AM, Szor RS, Pereira AD, Fonseca ARBM, Molla VC, Amarante GBD, Tucunduva LTCM, Novis YAS, Rodrigues CA

Divisão de Hematologia, Hospital Sírio Libanês (HSL), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Anemia is a relatively common adverse event observed with the use of carfilzomib in multiple myeloma, but causal mechanisms are not well defined. In the last years, a few cases of carfilzomib-induced thrombotic microangiopathy have been reported. However, to the best of our knowledge, no cases of drug-induced immune hemolytic anemia (DIIHA) associated with carfilzomib have been reported yet. **Materials and methods:** We report three cases of carfilzomib DIIHA with a brief review of the literature. **Results:** Case 1: A 84-year-old male patient with IgG Kappa MM who received carfilzomib and dexamethasone as forth line therapy. On day 15 of the third cycle, the patient presented with a sudden drop in hemoglobin levels (from 8.3 g/dL to 5.1 g/dL), and no other cytopenias. Markers of hemolysis (LDH, indirect bilirubin, haptoglobin) were positive, and direct antiglobulin test (DAT) showed a weak positivity (1+/4+) for IgG. Cold agglutinins and schistocytes were not found. Autoimmune hemolytic anemia associated with his disease was suspected and the patient was treated with four doses of weekly rituximab with no response. DAT was repeated in the presence of carfilzomib with a stronger positive reaction. The drug was withdrawn and anemia resolved. Case 2: A 62-year-old male patient with IgG Lambda MM, previously exposed to multiple lines of chemotherapy, an autologous hematopoietic stem cell transplant (HSCT), and a matched related allogeneic HSCT. Six months after the allo-HSCT the patient had disease progression and carfilzomib plus dexamethasone (Kd) was started. On day 22 of the third cycle, the patient presented with anemia (dropped from 11.6 g/dL to 8.6 g/dL) with positive hemolytic markers and reticulocytosis of 187,000/mm³. DAT was negative and there were no schistocytes in the peripheral blood. Renal function and platelet level were unchanged. The drug was withdrawn and anemia resolved. Case 3: A 65-year-old female patient with IgG Lambda MM who progressed after multiple lines of therapy, including auto-HSCT, was started on the association of carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone. During the sixth cycle, hemoglobin dropped from 10.6 g/dL to 8.4 g/dL, and there was no other significant cytopenia. There were no schistocytes. Investigation of anemia revealed hemolysis (LDH 581 U/L; haptoglobin < 6 mg/dL), and a negative DAT. The drug was withdrawn and anemia resolved. **Discussion:** In these three cases, the patients present a hemolytic anemia, with a temporal relationship with the start of the drug, without other features of a thrombotic microangiopathy. A DAT was performed in all cases to exclude autoimmune hemolytic anemia. In case 1, the DAT was weakly positive. The test was repeated in the presence of carfilzomib, and a stronger positive reaction confirmed DIIHA. In cases 2 and 3, DAT was negative in both cases and the tests could not be repeated in the presence of the drug. However, due to the temporal association with the drug, this hypothesis was raised, the drug was withdrawn and anemia resolved. **Conclusions:** Although DIIHA is rarely associated with the use of carfilzomib, it should be considered in the differential diagnosis of worsening anemia after treatment start.

522. PACIENTE COM LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS COM CARACTERÍSTICAS MISTAS ENTRE LINFOMA PLASMABLÁSTICO (LP) E MIELOMA MÚLTIPLO (MM) COM DIFERENCIAÇÃO PLASMABLÁSTICA

Beltrame MP^a, Munhoz EC^b, Cognialli RCR^a, Kluck DAC^a, Kukla VF^a, Rodrigues RFR^a

^a MANTIS Diagnósticos Avançados, Curitiba, PR, Brasil

^b Hospital Erasto Gaertner, Curitiba, PR, Brasil

Objetivos: Descrever o caso clínico de paciente com neoplasia de células plasmáticas com particularidades clinicolaboratoriais. **Material e métodos:** Relato de caso. **Resultados:** Mulher de 46 anos procurou atendimen-

to por linfonodomegalia cervical, sudorese noturna, emagrecimento de 6 kg e astenia havia 30 dias. Ao exame clínico encontrava-se em regular estado geral, emagrecida, hipocorada+/IV. Orofaringe sem lesões. Blocos linfonodais móveis em axilas de aproximadamente 4 cm. Ausência de visceromegalias. Hemograma com Hb = 7,2 VCM = 83,7, leucócitos = 54.300 com 71% de células "atípicas", plaquetas = 117.000. LDH = 547, Cr = 1,0, cálcio = 8,6. AntiHIV negativo. Tomografia de pescoço e tórax mostrou extensas linfonodomegalias homogêneas nas regiões axilares com cerca de 3,3 cm. Tomografia de abdômen e pelve mostrou múltiplas linfonodomegalias pélvicas, mesentéricas e retroperitoniais. Não foram detectadas lesões ósseas pelos exames de imagem. Miелоgrama mostrou celularidade aumentada com 60% de células de tamanho intermediário a grande, citoplasma levemente basofílico, cromatina frouxa e nucléolo evidente morfológicamente compatível com plasmablastos. Observado rouleaux eritrocitário. A imunofenotipagem evidenciou 50,6% de células com positividade para os marcadores CD38++, CD45-/+, CD138+, Cadeia Leve Lambda+(citoplasmática) e negatividade para CD56 e CD19. Cariótipo com 46,XX,del(1)(q3?) 1,add(13)(q14),add(14)(p10),+mar1,+mar2,+mar3,inc[cp14/46,xx[5]. Eletroforese de proteínas com pico monoclonal na região de gamaglobulinas. Biópsia de medula óssea com proliferação plasmocitária clonal e Ki67 em torno de 50%. A paciente foi, então, tratada para leucemia de células plasmáticas. E, como se presumiu que a morfologia imatura (plasmablastos) lhe conferia caráter mais agressivo, optou-se pelo esquema DT-PACE. A paciente encontra-se clinicamente bem, seguirá com quimioterapia e fará parte do programa de transplante autólogo da instituição. **Discussão:** O quadro clínico e laboratorial tem tanto aspecto de LP como de MM com diferenciação plasmablástica como patologia primária. A apresentação nodal e a ausência de lesões líticas favorecem LP. No entanto, a sorologia negativa para HIV, a ausência de lesões em cavidade oral e o padrão leucemizado favorecem MM. A expressão dos marcadores CD38, CD138 e a restrição de cadeia leve é comum a ambos. A citogenética, ao demonstrar metáfases e ser complexa, denota agressividade tumoral, a qual está relacionada a alto índice proliferativo, porém não é característica de qualquer das patologias. Existem vários estudos de biologia molecular na literatura. Podemos citar ativação de K-ras, deleção p53, expressão de Rb1, entretanto os resultados são conflitantes e inconclusivos. **Conclusão:** Os autores relatam caso de paciente com neoplasia de células plasmáticas leucemizada ao diagnóstico com características mistas entre LP e MM com diferenciação plasmablástica. É atraente a hipótese de que esse comportamento clínico distinto apresente sua raiz em alterações moleculares ainda não completamente esclarecidas.

523. PLASMOCITOMA PÉLVICO COM AGRESSIVA MANIFESTAÇÃO DE RECAÍDA EM PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO APÓS TRANSPLANTE AUTÓLOGO: RELATO DE CASO

Cortez GSD^a, Aroucha AQMS^b, Chaer LN^b, Cahú MCDM^b, Costa MFH^b

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

^b Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: Mieloma múltiplo é uma neoplasia progressiva e incurável de células B, caracterizada por proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, com aumento de proteína monoclonal no sangue ou na urina, associado a disfunções orgânicas. Essa patologia corresponde a 13% das neoplasias hematológicas, mais frequente na faixa etária média de 70 anos, com apenas 37% dos casos abaixo de 65 anos, com sobrevida média global de 10 anos. Plasmocitomas isolados são tumores causados por acúmulo local de células neoplásicas sem acometimento medular ou sistêmico ao diagnóstico. São raros, 3-5% dos tumores associados a neoplasia de células B, e podem preceder a apresentação do mieloma múltiplo em cerca de 50% dos casos, com evolução média de 15 anos para tal. **Relato de caso:** Paciente, 44 anos, sexo feminino, diagnóstico de plasmocitoma sacral em 2013, submetida a quimioterapia com talidomida, ciclofosfamida e dexametasona (CTD) seguida de radioterapia e transplante de medula autólogo. Após três anos, apresentou recaída e foi submetida a novo esquema quimioterápico constituído de dexametasona, cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida, talidomida e etoposídeo (DTPACE). Durante segundo ciclo evoluiu com trombose venosa profunda em membro inferior direito e membro superior esquerdo, motivo pelo qual a talidomida foi suspensa. Após quatro ciclos,

foi submetida a novo transplante autólogo, com sucesso, porém houve nova recaída após cinco meses, em novembro de 2016. Dessa vez, a paciente apresentava novo plasmocitoma pélvico com compressão de sistema pielocalicinal de ambos os rins, contribuiu para disfunção renal juntamente com a própria doença de base. Iniciado novo esquema com bortezomibe, dexametasona e ciclofosfamida (VCD), o qual a paciente fez de forma irregular devido a neutropenia. Como não apresentou melhora após os ciclos iniciais, foi avaliada pela radioterapia e foram prescritas cinco sessões. Após a última sessão de radioterapia, apresentou choque séptico de foco abdominal e evoluiu para óbito. **Discussão:** No caso apresentado foi observada evolução ruim, com apresentação atípica. Diferentemente do que traz a literatura atual, plasmocitoma é uma apresentação localizada de neoplasia de plasmócitos, que pode evoluir para mieloma múltiplo em até 50% dos casos, mas com tempo médio de evolução de 15 anos. Como observado no caso em questão, paciente tinha como única manifestação clínica um plasmocitoma pélvico, porém já havia comprometimento medular na investigação inicial. Além disso, foi observada doença com evolução rápida e agressiva. Houve progressão para óbito após quatro anos do diagnóstico apesar de várias linhas de tratamento. Em literatura, a sobrevida gira em torno de 10 anos após instituição de novas terapias e com transplante autólogo. **Conclusão:** Questiona-se a relação de plasmocitoma pélvico com o prognóstico da doença ou se houve atraso diagnóstico do plasmocitoma, ou ainda se a citogenética por Fish seria imprescindível neste caso, para definição de linha de tratamento mais agressivo. Não foi encontrada em estudos recentes associação entre prognóstico, idade, sexo e manifestação clínica ao diagnóstico.

524. INFILTRAÇÃO EXTRAMEDULAR DE MIELOMA MÚLTIPLO EM VESÍCULA BILIAR: RELATO DE CASO

Vieira GA, Siqueira LG, Rogério DB, Filho LJSM, Rocha JD, Stanzione RL, Matos AV, Bucci KB, Hamerschlag N

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Infiltração extramedular de mieloma múltiplo tem prevalência de 6 a 8% em achados de RNM de corpo inteiro e/ou PET-CT durante o diagnóstico de mieloma múltiplo e 10-30% durante o curso da doença, os locais mais comuns são: fígado, pele, SNC, efusão pleural, rins, linfonodos e pâncreas. A vesícula biliar é um local extremamente raro de doença extramedular, é importante a associação de imagem com biópsia local para diagnóstico diferencial. Relatamos um caso de um paciente com mieloma múltiplo em tratamento de manutenção, com doença extramedular em vesícula biliar. **Relato de caso:** A.P.S., 81 anos, sexo masculino, diabético, coronariopata, com calcúlo biliar, foi diagnosticado com mieloma múltiplo oligossecretor Lambda ISS II e Durie Salmon II em abril de 2016 durante investigação de pancitopenia (hemograma inicial de março de 2016 com hemoglobina de 8,7 g/dL, neutrófilos 510 µL, plaquetas 109.000 µL). Tinha aumento de Beta 2-microglobulina e imunofixação com discreto componente monoclonal IgA lambda. O PET-CT mostrava lesões osteolíticas na calota craniana, corpos vertebrais, sacro e ilíacos, sem aumento do metabolismo de glicose. Não tinha outras lesões orgânicas (função renal normal, sem hipercalemia). A biópsia de medula óssea mostrava infiltração maciça por plasmócitos, em um total de 90% da amostra, e acentuada fibrose (MF-3), tipo imunoglobulina de cadeia leve lambda. Iniciou tratamento com velcade (esquema que usa baixas doses de bortezomib, com mel-falano e prednisona em pacientes idosos não elegíveis a transplante de medula óssea). Após o terceiro ciclo do tratamento, apresentava-se em resposta completa e no fim (pós-sexto ciclo) mantinha-se em resposta completa, com menos de 5% de plasmócitos em medula óssea. Optou-se por manutenção com bortezomibe quinzenal, iniciado em setembro de 2016. O paciente seguia bem clinicamente, quando em julho de 2017 foi internado com quadro de colestase aguda, tratada cirurgicamente. Anatomia patológica identificou colestase aguda ulcerada com componente isquêmico e infiltração de vesícula biliar por plasmocitoma com diferenciação plasmoblástica, com Ki67 90%. Biópsia de medula óssea sem infiltração plasmocitária e demais estudos de seguimento de mieloma múltiplo normais. PET-CT pós-cirúrgico mostrava intensa captação em leito de vesícula biliar. Optou-se por tratamento localizado com radioterapia (40 a 50 GY, programadas 20 a 25 sessões) associada a tratamento sistêmico com daratumumabe, dexametasona e bortezomibe, em oito ciclos. **Discussão:** A associação de mieloma múltiplo com doença extramedular tem um prognóstico ruim, diferentemente

da doença extramedular isolada, que costuma ser mais indolente. O envolvimento da vesícula biliar é incomum, há apenas relatos de casos esporádicos na literatura. Pode se manifestar com colestite, obstrução biliar ou ser assintomático. O tratamento para a doença extramedular pode ser cirúrgico com ressecção do local da infiltração associada à radioterapia local e ainda associar quimioterapia adjuvante e transplante de medula óssea autólogo em pacientes elegíveis. **Conclusão:** Pacientes com mieloma extramedular devem ser considerados de alto risco, devem ser tratados de acordo. O diagnóstico envolve situações clínicas bastante diversas e o tratamento geralmente é um desafio. Apesar disso, o prognóstico continua extremamente pobre, com uma média de sobrevida global daqueles que têm recaída extramedular menor do que seis meses.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DE PLAQUETAS

525. PERFIL CLÍNICO DOS PORTADORES DE HEMOFILIA B ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMOTERAPIA DE SERGIPE

Teles WS^a, Menezes AN^a, Silva APBP^a, Vivas WLP^a, Santos CND^b, Santana JVF^a, Pádua PD^b, Santos RDL^b, Santos CAD^a

^a Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

^b Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: A hemofilia B é uma doença hemorrágica congênita e genética caracterizada pela deficiência do fator IX, o qual é uma proteína plasmática responsável pela coagulação. **Objetivo:** Avaliar o perfil epidemiológico e diagnóstico diferencial da hemofilia B em pacientes atendidos no Hemocentro. **Material e métodos:** A pesquisa foi feita no ambulatório e setor de transfusão do Centro de Hemoterapia de Sergipe (Hemose), de janeiro de 2015 a dezembro de 2016. Foram usados os prontuários dos pacientes portadores de hemofilia B, obtidos por meios de históricos disponíveis em arquivos do setor de ambulatorial, analisaram-se variáveis epidemiológicas tais como: gênero, idade, localização, queixa relatada e locais acometidos, pacientes que fizeram o uso da dose domiciliar de urgência (DDU). Os dados foram organizados e analisados no Microsoft Excel 2016 e tabulados em frequência absoluta e relativa. **Resultados:** Foram pesquisados 18 pacientes portadores de coagulopatias no fator IX (hemofilia B) atendidos no Hemose, todos do sexo masculino (100%), com maior prevalência na faixa entre 36 e 50 anos (33%), idade mínima de cinco anos (5,5%) e máxima de 80 (11,1%). De acordo com a pesquisa desenvolvida, três (16%) dos portadores de hemofilia B residem em Nossa Senhora do Socorro (SE), seguida da capital Aracaju (SE) e Campo do Brito (SE), ambas com dois indivíduos cada (11% cada). Os demais pacientes residem em cidades pertencentes ao estado de Sergipe, totalizaram três (16%) pessoas, e pertencentes a outros estados do Brasil, oito (44%) indivíduos. Ademais, com base nas manifestações clínicas, a queixa mais frequente foi a dor (22,22%), acompanhada pelo tornozelo como local de acometimento (18,18%), hemartrose (18,51%) se destaca em segundo lugar, com o joelho (13,64%) como o segundo acometimento. Edema (18,51%), hematoma (14,81%), sangramento (14,81%) se destacaram também entre os sintomas nos pacientes de hemofilia B. Houve pacientes que não apresentaram sintomas (11,11%) nem acometimentos (11,11%), os quais estão relacionados com o uso da dose domiciliar do fator (DDU), por não apresentar machucado ou por níveis muito baixos de hemofilia. **Discussão:** Na pesquisa foi verificado que há maior prevalência na hemofilia B, acomete os homens por terem apenas um cromossomo X (XhY), visto que é o cromossomo responsável pela hereditariedade da coagulopatia. A deficiência do fator de coagulação IX pode gerar manifestações clínicas como hemartrose, edema e dor (as causas mais comuns nos pacientes hemofílicos) e hemorragias, caracteriza episódios de sangramento inesperados devido à baixa do fator na corrente sanguínea. Dessa forma, é imprescindível a feitura de fatores para constituir meios de profilaxia a esses pacientes. **Conclusão:** O surgimento constante de hemofílicos, especialmente do sexo masculino, por questões genéticas, evidencia a necessidade de implantação de práticas públicas na tentativa da identificação sintomática e busca por profilaxias, através da obtenção de novas doses de fatores de coagulação, acarreta uma melhor qualidade de vida para o indivíduo.

526. AGENESIA DA VEIA CAVA SUPERIOR ASSOCIADA A FATOR V LEIDEN QUE PREDISPOE À TROMBOSE VENOSA PROFUNDA

Junior VRS^{a,b,c}, Correia MCB^{a,b,d}, Correia CWB^{a,b,d}, Souto FR^d, Vanderlei AM^a, Vasconcelos AF^a, Aires DP^{a,b}, Malta YS^{a,b}, Costa MFH^{a,b,d}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Sociedade de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: Existe um amplo espectro de anomalias congênitas da veia cava superior, cada vez mais reconhecidas em exames de imagens. Embora algumas dessas anomalias sejam assintomáticas, a ausência congênita total da veia cava superior é uma causa rara de síndrome da veia cava superior (SVCS), que repercute em estado de hipercoagulação que pode intensificar eventos de trombose venosa profunda (TVP) em portadores heterozigóticos para o fator V de Leiden. **Objetivo:** Apresentar um caso muito raro de agenesia da veia cava superior associada a mutação heterozigótica do fator V de Leiden e a necessidade de se discutir esse diagnóstico diferencial quando do encontro da SVCS e distúrbios de hipercoagulabilidade. **Material e métodos:** Revisão de registros médicos e literatura. **Descrição do caso:** Homem, 36 anos, havia dez anos iniciado quadro frequente de empachamento após as refeições e dispneia aos esforços. Desenvolveu TVP em perna direita e uso posterior de anticoagulação com warfarin. Foi ao ambulatório hematológico do Hospital das Clínicas da UFPE por pioria do quadro e para investigar os episódios repetidos de TVPs mesmo anticoagulado. Ao exame físico, evidenciou circulação colateral notável no peito. Os testes de laboratório não contribuíram para explicar os repetidos episódios repetidos de TVP, com exceção dos níveis de fibrinogênio de 832 mg/dL (normal: 276-471 mg/dL), tempo de tromboplastina parcial ativada (aPTT) de 42 segundos (normal: 28 a 32), anticorpos antifosfatidilserina IgG de 24 GPL (normal: < 10 GPL) e IgA de 14,1 APL (normal: < 12 APL). Foi encontrada mutação genética heterozigótica para o fator V de Leiden, mas nenhuma mutação genética para hemoglobínúria paroxística noturna. Foram encontradas anormalidades na tomografia do tórax, que apresentou ausência congênita de veia cava superior e arco não existente da veia azygos. A angiotomografia do tórax evidenciou grande quantidade de circulação colateral e comunicação das veias azygos e hemiazygos com veia cava inferior, já que não há veia cava superior. Ele foi tratado com combinação de enoxaparina (60 mg/dia) e varfarina (5 mg/dia). **Discussão:** As anomalias congênitas da veia cava superior (VCS) são causadas por variações no desenvolvimento embrionário do sistema venoso torácico. O diagnóstico precoce dos problemas de formação congênita da veia cava superior é difícil porque a maioria dos pacientes é assintomática e necessita de exames de imagem, como angiorressonância. O aparecimento de circulação colateral é dependente do grau da síndrome da veia cava superior, fica evidente na ausência completa da veia cava superior o quanto as veias subcutâneas se pronunciam e mostram aspecto varicoso na parede anterior do tórax. Devido à raridade da doença, não há estudos baseados em evidências. O tratamento é direcionado para a prevenção da formação ou recorrência da trombose, com uso de antagonistas da vitamina K. **Conclusão:** Confirma-se a importância do fator V de Leiden como um risco em conjunto ao defeito congênito para os episódios de tromboembolismo venoso. O relato deste caso reforça a necessidade de incluir a agenesia da veia cava superior no diagnóstico diferencial de doenças da SVCS.

527. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA CONGÊNITA: RELATO DE CASO NO PERÍODO GESTACIONAL

Junior VRS^{a,b,c}, Machado AN^d, Duarte BP^d, Gomes MCMF^{a,b}, Aroucha AQMS^e, Chaer LN^e, Vanderlei AM^d, Souto FR^d, Costa MFH^{a,b,d,e}, Correia MCB^{a,b,d}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Liga Acadêmica de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^e Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma séria condição que resulta da agregação plaquetária e trombose microvascular sistêmica. A oclusão é causada por microtrombos compostos basicamente de plaquetas e fator von Willebrand (FvW). A doença geralmente é decorrente de redução da atividade da enzima ADAMTS13, uma metaloprotease responsável pela clivagem do fator Von Willebrand. Essa redução ocorre pela presença de autoanticorpos antiADAMTS 13 (PTT adquirida) ou por mutação gênica (PTT congênita). **Objetivo:** Apresentar caso raro de púrpura trombocitopênica trombótica congênita. **Material e métodos:** Revisão de registro médico e literatura. **Descrição do caso:** Sexo feminino, 20 anos, primigesta, com anemia, plaquetopenia e equimoses no segundo mês de gestação. Encaminhada para investigação no Hemocentro de Pernambuco (Hemope) com diagnóstico inicial sugestivo de PTI (baseado no mielograma). Iniciada corticoterapia, porém como sem resposta adequada, feito tratamento com imunoglobulina. A paciente permaneceu plaquetopênica e com eventos hemorrágicos (gingivorragia, epistaxe); foi indicada esplenectomia. Uma semana após essa cirurgia, apresentou níveis pressóricos elevados, cefaleia, alteração de enzimas hepáticas, evoluiu para parto cesariano com 27 semanas de gestação, pelo quadro sugestivo de síndrome Hellp. Devido à persistência de anemia hemolítica microangiopática (AHM) + plaquetopenia no puerpério, foi aventada a hipótese de PTT e indicada plasmáfereze. Após duas sessões, houve um aumento da plaquetometria de 27 mil para 270 mil. Na ocasião, foi recebido resultado de atividade enzimática da ADAMTS 13 < 5%, sem presença de inibidor, com diagnóstico de PTT congênita. **Discussão:** PTT é principalmente causada por mecanismo autoimune, mas também é descrita como forma hereditária não imune: PTT congênita ou síndrome de Upshaw-Schulman (USS), rara com apenas 100 casos descritos em todo mundo. Início de PTT na infância e adolescência representa < 10% de todos os casos de PTT; diante da raridade, muitos casos são subdiagnosticados (cerca de 30% como síndrome hemolítico-urêmica, trombocitopenia imune, síndrome de Evans ou malignidade hematológica). O episódio inicial de PTT congênita ocorre durante a infância, período neonatal, raramente durante a adolescência. A severidade da doença é variável e relacionada a mutações específicas da ADAMTS 13; observa-se também maior disfunção renal na forma não idiopática. Quando associada à gestação, a maioria dos casos de PTT ocorre na segunda metade da gestação e é caracterizada por alta frequência de USS (33%). No caso de USS, a PTT ocorre logo na primeira gravidez, enquanto na forma adquirida pode acontecer em qualquer gestação. A taxa de perda fetal é alta (40%), por diagnóstico errado e tardio, e a extração fetal não melhora os sintomas da PTT. A pênade clínica (febre, trombocitopenia, AHM, insuficiência renal e sintomas neurológicos) é vista em < 10% dos pacientes e os sinais mais constantes são AHM e trombocitopenia severa (geralmente < 30 mil). Na PTT congênita a infusão de plasma restaura os níveis de ADAMTS13 e melhora os sintomas. Terapia imunossupressora é desnecessária. **Conclusão:** Elucidar o diagnóstico correto e precoce da PTT congênita tem importância para o bom prognóstico do paciente.

528. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNOMEDIADA X LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Biglia B^a, Silva GF^a, Sabaini CS^a, Garcia PC^b, Niéro-Melo L^a, Resende LSR^a

^a Disciplina de Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^b Hemocentro, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução e objetivos: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença autoimune com perfil clinicolaboratorial heterogêneo, que afeta diversos órgãos do corpo e causa inflamação crônica. Anemia hemolítica autoimune, bem como leucopenia e plaquetopenia imunomediadas, são critérios diagnósticos de LES, segundo o 1997 revised American College of Rheumatology (ACR) e o 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC). O presente estudo apresenta pacientes internados pela hematologia num hospital universitário, em 10 anos, com púrpura trombocitopênica imunomediada (PTI) inicial, seguida de diagnóstico de LES. **Material e métodos:** Levantamento retrospectivo dos casos de pacientes com PTI internados pela Disciplina de Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Unesp), de janeiro de 2007 a dezembro de 2016. Selecionaram-se para estudo clínico-laboratorial detalhado aqueles que, em algum momento, preencheram

critérios diagnósticos para LES. **Resultados:** Estudaram-se cinco pacientes femininas, duas brancas e três negras, com média de 46 anos. A contagem média de plaquetas ao diagnóstico foi de 7.700/mm³. Nenhuma apresentou hemólise autoimune, leucopenia ou linfopenia. Duas relatavam PTI previamente diagnosticada em outro serviço (havia cinco e seis anos, respectivamente), uma delas com a forma crônica corticod dependente. Outras duas apresentaram recidivas isoladas da PTI durante acompanhamento na disciplina de hematologia (FMB-UNESP), antes do diagnóstico de LES, ocorreu oito e 10 meses, respectivamente, após a primeira internação. O diagnóstico de LES foi estabelecido no primeiro episódio de PTI em apenas uma paciente que, no entanto, havia sido previamente diagnosticada com rash discoide através de biópsia de pele. Durante a internação por PTI, todas usaram corticosteroides IV e/ou VO e três necessitaram de imunoglobulina intravenosa (IGIV). Quatro receberam transfusões de hemácias e uma recebeu plaquetaférese depois da IGIV. O tempo médio de internação foi de 15 dias. Todas estão vivas, em seguimento na disciplina de reumatologia da FMB-Unesp. **Discussão/Conclusões:** Achados hematológicos são muito comuns no LES, podem ou não ser atribuídos a tal doença. Até 40% dos pacientes com LES podem apresentar trombocitopenia, embora a origem imunomediada seja estimada em apenas 10 a 15% dos casos, nos quais podem ocorrer contagens < 20.000 mm³. Além do risco de hemorragias graves, trombocitopenias intensas parecem se relacionar com a atividade do LES e com risco de óbito. Em geral, o uso dos glicocorticoides como primeira linha terapêutica costuma ser bastante eficaz. Por outro lado, estudos sugerem que até 12% dos pacientes com PTI possam desenvolver LES num período variável, de meses a anos após o quadro purpúrico inicial, como observado em quatro de nossas pacientes. Hematologistas devem ficar alerta quanto à possibilidade diagnóstica de LES em seus pacientes com PTI, mesmo naqueles em remissão prolongada.

529. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: ESTUDO DE 16 CASOS

Resende LSR^a, Silva GF^a, Biglia B^a, Sabaini CS^a, Niéro-Melo L^a, Garcia PC^b

^a *Disciplina de Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil*

^b *Hemocentro, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil*

Introdução e objetivos: A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) decorre de deficiência da atividade da protease ADAMTS-13, por mutações/presença de inibidor, resulta em grandes moléculas do fator de von Willebrand, que levam à adesão/agregação plaquetária em arteríolas e capilares. A pênade nem sempre completa da PTT é: anemia microangiopática, plaquetopenia, febre, alterações neurológicas e de função renal. Pode apresentar condições predisponentes, como inflamações, infecções, gravidez, neoplasias, exposição a drogas etc. O diagnóstico e o tratamento devem ser rápidos. O presente estudo apresenta pacientes que foram internados pela hematologia num hospital universitário, em 10 anos, com diagnóstico de PTT. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo de pacientes com PTT internados pela disciplina de hematologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Unesp), de janeiro de 2007 a dezembro de 2016, para análise clínico-laboratorial detalhada. **Resultados:** Estudaram-se 16 pacientes de cor branca, 10 mulheres e seis homens, com média de 33 anos. Achados clínicos: síndrome anêmico – 16, síndrome hemolítico – 15, alterações neurológicas – 14; síndrome purpúrica – 12, febre – 10. Achados laboratoriais: anemia – 16, reticulócitos – 16, provas de hemólise alteradas – 16, plaquetopenia – 16, reticulocitose – 13 (não contados – dois; contagem normal – um), alteração da função renal – cinco, estudo da atividade da ADAMTS-13 – dois (presença de inibidor). Exames específicos (fundoscopia – imagem – traçados diagnósticos) demonstraram alterações neurológicas em cinco pacientes. Seis tinham doenças/condições clínicas prévias à PTT: LES – dois, hipotireoidismo – dois, PTT de repetição, com doença renal crônica (DRC) dialítica e sequelas neurológicas anteriores (acompanhado em outro serviço) – um, PTI – um. Sete apresentavam doenças/condições clínicas diagnosticadas na internação: adenocarcinoma gástrico – dois, doença de Still – um, piodermite – esquerda – um, LES – um, gestação (com episódio prévio idêntico) – um, vacinação para H1N1 – um. O tratamento consistiu em: plasmaféreses – 16 pacientes, corticosteroides IV e/ou VO – 16, vincristina – quatro, ciclofosfamida –

um, rituximab – um. Cinco usaram antiagregantes plaquetários. O paciente com DRC precisou de hemodiálise e também teve um infarto agudo do miocárdio na internação. Quinze receberam transfusões de hemácias e sete de plaquetas. Quatro morreram por choque séptico (foco pulmonar – três; foco renal – um). Dois tiveram recaídas após a primeira alta. Dois apresentaram sequelas neurológicas graves à internação, com excelente recuperação posteriormente à alta. **Discussão e conclusões:** Caracteristicamente, a PTT tem início abrupto e grave, pode ser precedida de febre ou pródrômo viral-like. Gravidez ou mesmo infecções comuns podem desencadear o quadro, mas uma grande variedade de doenças ou condições clínicas pode precipitar o quadro. Evolutivamente, 5 a 10% dos pacientes podem desenvolver LES. Sem adequado diagnóstico e tratamento, a PTT pode levar rapidamente à morte, geralmente precipitada por convulsões e/ou arritmias. Cerca de 1/3 dos pacientes tem recaídas precoces ou ao longo de anos, outros ficam com sequelas neurológicas ou cognitivas permanentes. Antes do advento da plasmaférese, 90% dos pacientes morriam. Atualmente, menos de 10% morrem. Nossos pacientes mostraram perfil epidemiológico, clínico e laboratorial similar àqueles relatados na literatura.

530. MANEJO DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE CRÔNICA E INFECÇÃO POR CHIKUNGUNYA: RELATO DE CASO

Pupo JT^{a,b}, Kaliks R^b, Borges FF^b, Argani IL^a, Aquino G^a, Cesquim Y^a, Borducchi D^a, Giglio AD^a

^a *Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil*

^b *Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Relatar manejo de um caso de uma paciente com diagnóstico de púrpura trombocitopênica imune (PTI) crônica com queda importante nos níveis plaquetários após infecção pelo vírus da chikungunya. **Método:** Relato de caso. **Resultados:** Mulher, 33 anos, em acompanhamento hematológico por PTI crônica sem necessidade de terapia nos últimos cinco anos, evoluiu com quadro de febre, dor abdominal e mialgia associado a queda importante dos níveis plaquetários (7.000/mcL). Inicialmente interpretada como enterovirose, recebe imunoglobulina humana e corticoterapia (prednisona 1 mg/kg) com boa resposta laboratorial e sintomatológica (plaqueta = 458.000/mcL). Durante investigação, averiguada sorologia ao vírus da chikungunya positiva em IgM ao longo de 90 dias, optou-se por desmame lento de prednisona. **Discussão:** A PTI é a maior causa de plaquetopenia assintomática em adultos, inclusive a nomenclatura de crônica para casos com evolução superior a 12 meses. Apesar de essa poder ser desencadeada ou piorar na vigência de infecções virais, o manejo dessa no contexto de “novos” agentes infecciosos, como a chikungunya, é desconhecido e merece discussão devido à sua persistência imunológica. No caso descrito, a opção foi pelo acompanhamento sorológico e desmame lento de corticoide. **Conclusão:** Descreve-se caso de PTI crônica com necessidade terapêutica após infecção pelo vírus da chikungunya e a opção pelo desmame lento de corticoide baseada em seu acompanhamento sorológico.

531. VALORES DE REFERÊNCIA PARA O VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO EM UMA POPULAÇÃO DA REGIÃO CENTRAL DO RIO GRANDE DO SUL

Silva MS^a, Pereira KN^b, Paniz C^{b,c}, Lucena MR^d, Carvalho JAM^{b,c}

^a *Pós-graduação em Análises Clínicas, Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, RS, Brasil*

^b *Laboratório de Análises Clínicas, Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil*

^c *Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil*

^d *Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Departamento de Oncologia Clínica Experimental, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Determinar os valores de referência para o volume plaquetário médio (VPM) em indivíduos saudáveis da região central do Rio Grande do Sul. **Material e métodos:** Foram recrutados 260 voluntários de ambos os sexos, entre 18 e 65 anos, que compareceram voluntariamente ao Hemocentro Regional de Santa Maria, de fevereiro a março de 2017, os quais, após triagem clínica e feitura da sorologia para hepatite C, hepatite

B, HIV, doença de Chagas, sífilis e HTLV, foram considerados aptos para a doação de sangue. As amostras de sangue foram coletadas em tubos com anticoagulante K₂EDTA (sangue total) e sem anticoagulante (soro) para feitura das determinações hematológicas e bioquímicas. Para calcular o valor de referência, foi usado o intervalo interquartil de 2,5 a 97,5 com o intervalo de confiança de 95%, conforme a recomendação do *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratorie Medicine* (2004). **Resultados:** O valor de referência obtido para o índice VPM foi de 10,1 fL (8,8-12,1). Quando os indivíduos foram estratificados de acordo com o sexo, os resultados encontrados foram 10,2 fL (8,9-11,9) para o sexo feminino e 10,1 fL (8,7-12,1) para o sexo masculino, não foi observada diferença entre os grupos ($p = 0,444$). **Discussão:** O surgimento de novos analisadores hematológicos a partir de 1980 tornou possível o cálculo de novos índices hematemétricos como o VPM. Esse índice hematemétrico tem sido relacionado com a função e a atividade plaquetária. Plaquetas grandes são potencialmente mais reativas e agregáveis, são metabólicas e enzimaticamente mais ativas do que as plaquetas pequenas e têm maior potencial trombótico. Expressam maiores níveis de substâncias pró-trombóticas, tromboxane, serotonina, betatromboglobulina (β -TG) e proteínas de superfície pró-coagulatórias como P-selectina e glicoproteína IIIa. Além disso, estão associadas a menor tempo de sangramento. Estudos relacionam o valor aumentado do VPM com diversas doenças. Em pacientes com infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e diabetes mellitus esse índice está aumentado. O aumento desse índice tem sido relacionado como um marcador preditivo de eventos coronarianos adversos após episódio de infarto. O VPM também está associado ao aumento do risco de reestenose após angioplastia coronariana. Os valores de referência de determinado analito são normalmente transcritos das instruções do fabricante do conjunto diagnóstico e podem não representar adequadamente a população estudada. De forma que os resultados dos exames laboratoriais possam ser assumidos como informações úteis e possam cumprir a finalidade de ajudar na decisão clínica, é fundamental que sejam interpretados a partir de intervalos de referência válidos para a população na qual são aplicados. **Conclusão:** O valor de referência para o VPM determinado para uma população da região central do Rio Grande do Sul foi de 10,1 fL, com intervalo de confiança 95% de 8,8 a 12,1 fL. Não houve diferença do VPM com relação ao sexo dos participantes. A criação de intervalos próprios é, sem dúvida, a melhor escolha para a grande maioria dos testes, uma vez que reflete a condição da população para a qual os testes serão aplicados diariamente na rotina laboratorial.

532. AVALIAÇÃO DA INCIDÊNCIA, PRINCIPAIS ETIOLOGIAS E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PORTADORES DE PLAQUETOPENIA AVALIADOS EM UM AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA GERAL DE ADULTOS

Junior GSC, Tarla MR, Fernandes BN, Cremasco CM

Centro Universitário Barão de Mauá, Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: Independentemente da idade do paciente que se avalia, o diagnóstico de plaquetopenia é definido como a presença de contagem plaquetária inferior a 150.000/mm³. A plaquetopenia, além de ser uma alteração laboratorial relativamente comum, é uma das principais causas de encaminhamento de pacientes para a avaliação hematológica. **Objetivos:** Avaliar a incidência de pacientes com quadro de plaquetopenia, suas principais etiologias, além de conhecer o perfil epidemiológico desses pacientes, avaliados dentro de um ambulatório de hematologia geral. **Material e métodos:** Foram analisados 401 prontuários consecutivos de pacientes atendidos no ambulatório de hematologia geral de adultos do Centro Universitário Barão de Mauá, em Ribeirão Preto (SP). **Resultados:** Dos 401 prontuários analisados, em 49 deles, ou em 12,2% dos casos, foi observada a presença de plaquetopenia. A contagem plaquetária média foi de 58.612 (21.000 a 91.000) mm³. Em relação às características epidemiológicas, houve predominância do gênero feminino, com 59,2% dos casos. A idade média dos pacientes foi de 61,38 (21 a 91) anos. As etiologias mais comuns de plaquetopenia foram, em ordem decrescente: púrpura trombocitopênica idiopática, com 15 casos (30,61%); plaquetopenia secundária a hepatopatia, oito casos (16,32%); pseudoplaquetopenia, cinco casos (10,2%); plaquetopenia sem diagnóstico, cinco casos (10,2%); plaquetopenia secundária ao uso de medicações, quatro casos (8,16%); plaquetopenia secundária a hepatites virais, quatro casos (8,16%). **Conclusão:** Em que pese o baixo número de casos, a análise permitiu observar que em um ambulatório de hematologia geral de adultos os pacientes portadores de plaquetopenia são predominantemente do gênero feminino, com média de 61 anos e com

plaquetopenia moderada, e o principal diagnóstico etiológico é a púrpura trombocitopênica imunológica. Esses achados estão em conformidade com os relatos da literatura.

533. MACROTROMBOCITOPENIA FAMILIAR: QUAIS OS DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS?

Perazzio ADSB^a, Miura TES^a, Caboclo HF^b, Chauffaille ML^a

^a Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital do Carmo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: As trombocitopatias hereditárias são distúrbios hemorrágicos com redução de função plaquetária e, a depender da etiologia, podem estar associadas à redução da contagem de plaquetas. Em um grupo de distúrbios hereditários autossômicos dominantes caracterizados por trombocitopenia, macrotrombócitos e inclusões basofílicas nos leucócitos, devem ser considerados diagnósticos diferenciais frente a casos de trombocitopenia familiar. A anomalia de May-Hegglin (MHA), a mais comum, é um distúrbio raro, descrito por May (1909) e Hegglin (1945). É caracterizada por trombocitopenia, macrotrombócitos e presença de inclusões basofílicas (2-5 μ m) no citoplasma de neutrófilos, conhecidas como corpos de Döhle. Pacientes com essa anomalia têm a mutação no gene MYH9 presente no cromossomo 22q12-13 (Kunishima et al., 1999). A mutação resulta na alteração de produção da cadeia pesada da miosina não muscular do tipo IIA que origina macrotrombocitopenia secundária com defeito de maturação e fragmentação dos megacariócitos. Os corpúsculos de Döhle, que aparecem nos leucócitos, representam precipitados de cadeia pesada da miosina. Muitos casos são assintomáticos, pois a tendência hemorrágica varia, depende da contagem plaquetária. **Objetivo:** Relatar um caso sugestivo de anomalia de May-Hegglin, destacar a importância do diagnóstico diferencial diante de um paciente com trombocitopenia. Paciente de 42 anos, feminina, natural de Minas Gerais, com história de plaquetopenia prévia, inicialmente diagnosticada como portadora de púrpura trombocitopênica imunológica. Na ocasião, fez uso de corticoide, sem melhoria, e após, foi submetida à esplenectomia com complicações hemorrágicas e necessidade de transfusão de hemocomponentes no intraoperatório. Apesar do tratamento, não apresentou melhoria de contagem plaquetária. O que chamou atenção foi a presença de história familiar de trombocitopenia (avó e irmão). Exame físico: sem sinais de petéquias ou outros sangramentos. Submetida a nova investigação com exames laboratoriais: Hb: 12g/dL, Ht: 38,1%, leucócitos: 6.880/mm³, neutrófilos: 5.000, eosinófilos: 100, basófilos: 30, linfócitos: 1.060, monócitos: 690. Foi identificada a presença de corpos de Döhle nos neutrófilos; plaquetas: 20.000/mm³ com macrotrombócitos. **Conclusão:** Neste caso, devido à história clínica familiar, não resposta ao tratamento inicial e exames, foi levantada a hipótese de anomalia de May-Hegglin. Essa doença apresenta diagnósticos diferenciais que também cursam com alteração no gene MYH9, como síndrome de Sebastian (semelhante à de May-Hegglin, porém se diferencia na ultraestrutura das inclusões citoplasmáticas), de Fechtner (defeito plaquetário, nefrite, perda auditiva e catarata) e de Epstein (defeito plaquetário, surdez e nefrite, porém sem catarata e as características inclusões em citoplasma de neutrófilos). Nessas outras síndromes, as inclusões de Döhle podem aparecer também nos monócitos, eosinófilos e basófilos. O tratamento com corticoide ou esplenectomia não melhora o quadro, entretanto pode ser necessário o uso de transfusão de plaquetas antes de procedimentos cirúrgicos. Importante destacar que os indivíduos podem ser diagnosticados como portadores de púrpura trombocitopênica imunológica, por ser uma afecção mais comum, correm risco de receberem tratamento inapropriado. Dessa forma, este caso enfatiza a importância da história e uma revisão do esfregaço periférico.

534. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA CONGÊNITA COM DIAGNÓSTICO NA ADOLESCÊNCIA: RELATO DE CASO

Saldanha ALR^a, Pinto PCA^{a,b}, Matias VF^b, Pereira LA^{b,c}, Silva JM^b, Galvão WM^d, Silva MCA^{b,c}

^a Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió, AL, Brasil

^b Hemocentro de Alagoas (HEMOAL), Maceió, AL, Brasil

^c Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^d Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Maceió, AL, Brasil

Objetivos: Descrever caso de púrpura trombocitopênica trombótica congênita. **Material e métodos:** Estudo observacional, descritivo, de um indivíduo. A coleta de dados foi obtida através de questionário e análise de prontuário. **Resultados:** Paciente, masculino, 14 anos, encaminhado ao Hemocentro de Alagoas com história de palidez, astenia, petéquias em membros inferiores, cefaleia, urina escura, icterícia e epigastria havia uma semana. Referia episódio de febre e dor de garganta havia duas semanas e uso de isotretinoína durante cinco meses para tratamento de acne. Foram feitos exames laboratoriais que evidenciaram hemoglobina de 7,8 g/dL, reticulócitos de 3,4%, 6,6% de esquizócitos em sangue periférico, contagem plaquetária de 14.900/mm³, leucócitos de 13.800/mm³, creatinina de 1,11 mg/dL, sumário de urina com hematúria e proteinúria, desidrogenase láctica 543 U/L (referência: 230 A 460 U/L) e bilirrubina indireta de 1,01 mg/dL. Com diagnóstico de anemia microangiopática e provável púrpura trombocitopênica trombótica, a isotretinoína foi suspensa e o paciente foi internado para tratamento com plasmáfese, evoluiu com melhora clínica. Após 15 dias da última sessão de plasmáfese, retornou com trombocitopenia de 48.000/mm³. Foi feito tratamento após recaída com plasmáfese e imunossupressão com rituximabe e prednisona. Passou a apresentar recaídas que ocorriam entre duas e três semanas após última sessão de plasmáfese, identificadas por petéquias e queda da contagem plaquetária. A dosagem de ADAMTS 13 em três ocasiões distintas mostrou atividade de ADAMTS 13 < 10% com ausência de inibidor. Na terceira recaída, devido a hipótese diagnóstica de púrpura trombocitopênica trombótica congênita, optou-se por iniciar tratamento com plasma fresco congelado, na dose de 10 mL/kg, em vez da plasmáfese. Houve resolução de plaquetopenia e redução de desidrogenase láctica, seguidas de recaída após 15 dias. Mantida então reposição de plasma fresco quinzenalmente de forma profilática. Paciente não apresentou novos episódios de trombocitopenia durante seguimento de dois anos e houve aumento do intervalo entre as doses de plasma. Atualmente, se encontra há quatro meses sem uso de plasma e sem evidência de trombocitopenia ou hemólise. **Discussão:** A púrpura trombocitopênica trombótica congênita, ou síndrome de Upshaw-Schulman, é uma doença rara, autoimune recessiva, causada por mutações no gene da ADAMTS 13, cuja função é promover a clivagem dos multímeros do fator de von Willebrand. Diferentemente da forma adquirida, não ocorre formação de autoanticorpos contra a ADAMTS 13. Apesar de a doença ser congênita, os sintomas podem surgir somente na adolescência ou vida adulta, já que a doença necessita de gatilhos para se desenvolver, como uso de drogas e gravidez. O diagnóstico é levantado quando há atividade de ADAMTS 13 < 10% com pesquisa de inibidor negativa. O tratamento é feito com infusão de plasma fresco congelado de forma profilática a cada duas a três semanas ou somente quando surgirem sintomas. **Conclusão:** O diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica congênita deve ser suscitado nos casos refratários à plasmáfese e imunossupressão, independentemente da idade do início dos sintomas. Mesmo após anos de infusão profilática de plasma em pacientes com múltiplas recaídas, é possível obter independência transfusional.

535. A JORNADA DO PACIENTE COM TROMBOCITOPENIA IMUNE (PTI) NO BRASIL: PERCEPÇÕES DO TRATAMENTO

Melo NVM, Lobo TC, Fedozzi F, Steagall MA, Loggetto SR

Associação Brasileira de Leucemia e Linfoma (ABRALL), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Caracterizar a jornada do paciente com trombocitopenia imune (PTI) no Brasil. **Material e métodos:** Estudo observacional, analítico e transversal. Feito inquérito entre junho e julho 2016 com 207 pacientes com diagnóstico de PTI cadastrados no banco de dados, selecionados por amostragem aleatória simples. **Resultados:** Dos entrevistados, 83% eram mulheres, 67% com diagnóstico feito acima de 18 anos, 75% com PTI crônica e 43% usaram o SUS para o tratamento. Sangramentos associados a PTI ocorreram em 90% dos casos (pele 63%, epistaxis/gengivorragia/escleras 23%, outros 14%). Apenas 47% procuraram atendimento médico em até sete dias. Em 32% houve relato de dificuldade para diagnosticar (maioria passou por vários médicos e/ou diagnóstico inconclusivo). Plaquetas ao diagnóstico foram < 10.000/mm³ em 37% e entre 10.000-30.000/mm³ em 35% dos casos. Sem necessidade de tratamento inicial em 78% dos casos. Quando tratados (n = 172), a opção foi corticoide (69,4%), imunoglobulina intravenosa (IgIV) (9,7%), transfusão de plaquetas (8,9%) e esplenectomia (2,4%), com melhora em 67% (41% plaquetas > 100.000/mm³ e 28% = 51.000-100.000/mm³). A segunda linha aconteceu

em 49% (n = 101) dos pacientes (40% dos casos em até três meses e 18% após três anos do primeiro tratamento), com IgIV (25%), corticoide (20%), esplenectomia (14%), azatioprina (12%), rituximabe-RTX (6%), eltrombopag (3%) e romiplostim (1%). O acesso à segunda linha foi difícil em 34% (n = 34), 92% por falta de acesso. A partir de terceira linha de tratamento foi necessária em 43% dos casos (n = 43), constituíram 55 tratamentos (31% corticoide, 22% imunossupressores). Considerando todos os pacientes, 70% mantinham plaquetas > 50.000/mm³, 46% > 100.000/mm³. Os eventos adversos à terapia medicamentosa são comuns (80%), principalmente aumento de peso (16%), alteração neurológicas (p. ex. humor, depressão) (14%), cansaço (13%) e alteração musculoesquelética (p. ex. dor muscular) (11%). Cerca de 77% dos pacientes mudaram a rotina em função da doença. As principais causas dessas alterações foram medo (tratamento, infecção, morrer, sangrar), mudança na aparência e eventos adversos. Apenas 16% passam com psicólogo. **Discussão:** Embora benigna, em adultos a PTI tem alto índice de evolução para a forma crônica. Apesar do sangramento, nem metade procura rapidamente atendimento médico, possivelmente por confundir com outras situações rotineiras. Apesar de muitos terem < 30.000 plaquetas/mm³, houve dificuldade diagnóstica. Como esperado em literatura, a maioria dos pacientes não necessita tratar de imediato e, quando indicado, a opção é o corticoide. Apesar da melhora, essa não se manteve em longo prazo, com necessidade de novo tratamento em até três meses e com maior arsenal terapêutico. Medicamentos como RTX e agonistas do receptor de trombopoietina passam a ter indicação, porém com dificuldade de acesso. Mesmo pacientes que respondem inicialmente, após três anos pode ser necessário novo tratamento. Apesar de ser doença crônica que leva a mudanças na vida social e emocional, 84% não fazem acompanhamento psicológico. **Conclusão:** É importante melhorar o acesso a novas medicações. O manejo clínico da PTI precisa ser interdisciplinar. São necessárias ações para informação aos pacientes e a população em geral em relação à sintomatologia e à necessidade de procurar um hematologista. O seguimento psicológico deve compor protocolos de tratamento de pacientes com PTI.

536. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA E SOBREVIDA: A IMPORTÂNCIA DA EDUCAÇÃO MÉDICA E DO RÁPIDO ACESSO AO TRATAMENTO

Ludwig MV, Fogliatto LM, Grokoski KC, Molin CF, Durigon G, Freja AFG, Vargas A, Silla LMR, Paz AA, Sekine L

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma doença cujo prognóstico mudou com o uso de trocas plasmáticas diárias, elevou os índices de sobrevida para 80 a 85%. O rituximabe foi um grande avanço no tratamento da doença, resulta em altos índices de resposta nos pacientes com controle subótimo após o tratamento inicial. **Objetivo:** Avaliar o impacto de variáveis clínicas e laboratoriais na sobrevida (global e livre de recidiva) em pacientes com diagnóstico de PTT atendidos em um hospital de referência nos últimos 10 anos. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo de 2007 a 2016, avaliou a seguintes variáveis: datas de início dos sintomas, diagnóstico, internação e início das plasmáfeses, bem como dados laboratoriais relacionados à hemoglobina, creatinina, LDH e plaquetas no momento do diagnóstico e após a primeira semana. A resposta inicial ao tratamento foi definida, arbitrariamente, como o aumento progressivo da contagem de plaquetas e a queda de LDH após a primeira semana de tratamento exclusivo com plasmáfese. Através do modelo de regressão de Cox, analisou-se a associação entre variáveis e desfecho óbito/recidiva, bem como estimativa da sobrevida mediana pela curva de Kaplan Meier. **Resultados:** A amostra foi composta por 29 pacientes com mediana de 37 anos, 86,2% do sexo feminino. 17 pacientes (58,6%) responderam inicialmente ao tratamento. Exames laboratoriais ao diagnóstico não foram diferentes entre os grupos com e sem resposta inicial ao tratamento (p > 0,05). A mediana de plasmáfeses durante o tratamento foi de 12. O intervalo de tempo entre início dos sintomas e diagnóstico, bem como entre diagnóstico e início da plasmáfese, foi significativamente maior nos pacientes que evoluíram a óbito ou recidivaram (p < 0,000 e 0,001, respectivamente). O intervalo de tempo entre a internação e a instituição da terapia não mostrou diferença significativa entre os grupos. Nove pacientes (31%) evoluíram a óbito. A mediana de sobrevida global foi de 279 dias (P25-75: 27-1.210). Pacientes que responderam inicialmente ao tratamento tiveram mediana de sobrevida de 1.450 dias (P25-P75: 21-2.880), ao passo que a

mediana de sobrevida nos não respondedores foi de 285 dias (P25-P75: 270-300); houve, portanto, associação significativa com sobrevida ($p < 0,05$). Cinco pacientes sem resposta inicial foram tratados com rituximabe sem diferença significativa na sobrevida ($p = 0,390$) quando comparados com o restante da amostra. **Discussão:** A resposta inicial ao tratamento com plasmáfèreses é um preditor de maior sobrevida, mas nenhum dado laboratorial isolado foi capaz de prever sobrevida ou óbitos/recidivas. Pacientes diagnosticados e tratados tardiamente apresentam maior risco para desfechos graves, dado já conhecido na literatura. A mortalidade permanece elevada pela suspeição clínica tardia dessa rara entidade em muitos centros médicos, bem como pela dificuldade de acesso a serviços de referência no interior do estado. O uso do medicamento rituximabe não alterou a sobrevida provavelmente por ter sido iniciado em pacientes já refratários à plasmáfèreses, por vezes iniciada tardiamente. **Conclusão:** PTT é uma condição clínica que deve ser encarada como emergencial, pois a precocidade no diagnóstico e na instituição da terapia reflete significativamente em melhores índices de sobrevida.

537. LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO COM ENVOLVIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE CASO

Chaer LN, Aroucha AQMS, Dantas VECB, Souza KNC, Costa MFH

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de paciente com envolvimento do sistema nervoso central na apresentação inicial do diagnóstico de linfoma de células do manto. **Material e métodos:** Relato de caso através de revisão de prontuário. **Resultados:** Paciente, 66 anos, sexo feminino, com antecedente de tratamento de linfoma não Hodgkin (LNH) há 20 anos. Encaminhada para avaliar crises convulsivas, disartria, visão turva e exame de imagem de sistema nervoso central (SNC) com lesão expansiva sólida, de contornos lobulados, realce heterogêneo pós-contraste, comprometeu a sela túrcica com crescimento supraselar e compressão do quiasma óptico. O hemograma evidenciou anemia (8,8 g/dL) e plaquetopenia (48.000/mm³). Houve piora da plaquetopenia com necessidade transfusional, impossibilitou a biópsia de lesão de SNC, bem como déficit visual progressivo. Feita biópsia de medula óssea que evidenciou infiltração por LNH de células do manto. Como paciente hígida, com MIPI = 2 e baixo risco, optou-se por protocolo quimioterápico nórdico (Maxi-CHOP e altas doses de citarabina). Foi submetida a tratamento com radioterapia para a lesão de SNC, sem intercorrências. Paciente atualmente com boa resposta ao esquema instituído. **Discussão:** Linfoma de células do manto (LCM) é um tipo de LNH de células B maduras, com características agressivas. Representa 5 a 7% dos LNH, sua incidência aumenta com a idade e predomina o sexo masculino. Caracteriza-se pela t (11;14)(q13;q32), com expressão elevada de ciclina D1. Morfológicamente classificado em dois tipos: clássico com origem em células B maduras, envolve tipicamente nódulos linfáticos e sítios extranodais e a variante blástica que envolve principalmente o sangue periférico, medula óssea e baço. A maioria dos pacientes com linfoma de células do manto apresenta estágio avançado no momento do diagnóstico, com linfadenopatia disseminada, esplenomegalia e acometimento de medula óssea. O trato gastrointestinal é um dos locais extranodais mais acometidos. Na apresentação inicial, a doença do sistema nervoso central (SNC) é incomum, o envolvimento do SNC é típico no momento da recaída, mais associado à variante blástica e em pacientes de alto risco. Importante identificar pacientes de alto risco no momento do diagnóstico, para análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e fazer profilaxia de acometimento posterior do SNC. Pacientes que apresentam envolvimento do SNC podem apresentar sintomas variados, como fraqueza, cefaleia, distúrbios oculares e confusão mental. **Conclusão:** O diagnóstico de doença no SNC pode ser feito pela análise do LCR e por neuroimagem.

538. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA CONGÊNITA NO TERCEIRO TRIMESTRE DA GESTAÇÃO: RELATO DE CASO

Chaer LN^a, Aroucha AQMS^a, Villar LB^a, Machado AN^a, Junior VRS^b, Costa MFH^a

^a Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^b Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Descrever caso clínico de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) na gestação, doença rara na literatura. **Material e métodos:** Relato de caso através de revisão de prontuário. **Resultados:** Paciente, 26 anos, na 36ª semana de gestação com anemia, trombocitopenia e petéquias em membros inferiores. Apresentou elevação da pressão arterial, das enzimas hepáticas e provas de hemólise positivas: elevação da desidrogenase láctica, bilirrubina indireta e reticulocitose. Foi submetida a transfusões de plaquetas e hemácias e a parto cesareano, de urgência, por suspeita de síndrome Hellp. Após o parto, evoluiu com piora das citopenias. Exames de autoimunidade, dosagens de vitaminas séricas, sorologias e função tireoideana foram normais. Mielograma feito, com hiperplasia nos três setores, iniciada corticoterapia para a suspeita de trombocitopenia imune. Na primeira semana de puerpério apresentou turvação visual e cefaleia. Sangramento de sistema nervoso central ausente após exames de imagem e submetida à plasmáfèreses pela hipótese de PTT. Fez sessões de plasmáfèreses com melhoria dos índices laboratoriais, recebeu alta. Durante acompanhamento, apresentou recaída laboratorial. Nesse momento, foram evidenciados esquizócitos, porém não foi possível a coleta de ADAMTS 13, por problemas logísticos. Novas sessões de plasmáfèreses foram feitas. Três semanas após, nova recaída laboratorial, sem manifestações clínicas associadas, colhido ADAMTS 13 e encaminhada para feita de plasmáfèreses. Com resultado da atividade de ADAMTS13 inferior a 5% e inibidor de ADAMTS13 negativo, confirmado o diagnóstico de PTT congênita. Atualmente a paciente se encontra em remissão da doença e segue em acompanhamento ambulatorial. **Discussão:** PTT congênita (síndrome de Upshaw-Schulman). Trata-se de doença rara, com incidência menor do que 5%. Muitas vezes é desencadeada por fatores como infecções, vacinação, gestação, alcoolismo. Ocorrem sintomas clássicos de PTT e tem baixa atividade de ADAMTS13, porém nenhum inibidor é detectável. Os pacientes apresentam mutações na ADAMTS13 que levam a significativa diminuição da atividade da protease de clivagem de fator de von Willebrand (FvW). Durante a gestação, a deficiência ADAMTS13 ocorre principalmente no segundo e terceiro trimestres da gravidez, pelo aumento da liberação de antígenos FvW que ocorre durante a gestação normal, leva ao consumo de ADAMTS13. Se o nível de ADAMTS13 está abaixo de 10% do normal, a PTT é reconhecida. A presença de uma deficiência de ADAMTS13 (atividade < 10%), o único marcador biológico específico para PTT, leva ao acúmulo sanguíneo de multímeros de von Willebrand de alto peso molecular, predispondo à agregação plaquetária e trombose. O diagnóstico é principalmente clínico, com base na trombocitopenia e os achados característicos de hemólise. Embora a dosagem de ADAMTS13 e a presença de anticorpos inibidores possam ser obtidas, a terapia não deve ser adiada devido a alta mortalidade. O tratamento na PTT congênita é infusão de plasma para substituir a enzima ADAMTS13, e não a plasmáfèreses. **Conclusão:** Embora rara, a PTT congênita é a doença mais frequente das microangiopatias trombóticas (MATs) durante a gestação. Devem-se analisar os diagnósticos diferenciais das MATs para início precoce do tratamento e diminuição da morbimortalidade dessa doença.

539. TACROLIMUS QUE INDUZ PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNOLÓGICA (PTI) EM PACIENTE PÓS-TRANSPLANTE HEPÁTICO: RELATO DE CASO

Tatibana GKI^a, Freitas EV^a, Pequeno MEC^a, Oliveira GE^a, Beletato TM^a, Beletato CK^{a,b}, Nishimoto AR^{a,b}, Bressa RC^{a,b}, Bressa JAN^{a,b}

^a Universidade do Oeste Paulista (UNOSTE), Presidente Prudente, SP, Brasil

^b Hospital Regional Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil

Introdução: O tacrolimus é um antibiótico macrolídeo inibidor da calcineurina, muito usado na prevenção de rejeição de órgãos transplantados. Seu mecanismo de ação consiste na ligação à sua proteína de ligação, FKBP, que se une de forma estável à calcineurina na superfície endofacial das células T de modo a inibir a ação catalítica da calcineurina e, assim, a multiplicação das células T. Na PTI a destruição de plaquetas é causada quando anticorpos se ligam às plaquetas, levam a sua depuração no sistema reticuloendotelial. Essa síndrome hematológica pode ser induzida pelo tacrolimus. Drogas que atuam na mesma via de metabolização hepática do tacrolimus por meio do sistema de enzimas CYP3A4 – como corticoide e omeprazol – podem aumentar a concentração sérica do tacrolimus e intensificar os efeitos adversos desse fármaco. **Objetivo:** Relatar caso de PTI em paciente pós-transplante hepático em uso de tacrolimus para prevenir rejeição de aloenxerto e terapia concomitante de omeprazol e prednisona. **Material e métodos:** Levantamento de prontuário

rio, descrição e discussão de relato de caso com revisão bibliográfica em bancos de dados (Cochrane, PubMed). **Resultados:** Paciente masculino, 72 anos, motorista, portador de HBV crônica e pós-transplante hepático havia oito anos. Procurou o serviço hospitalar com queixa de melena e parestesia em membros inferiores havia 10 dias, com piora do quadro da última queixa havia quatro horas. Ao exame físico: descorado (2+/4+). IMC: 33,12 kg/m². Hemograma: Hb 12,1 g/dL, VCM 88,1 fL, HCM 34,2 pg, RDW 15% e plaquetas: 2 K/uL. Presença de macroplaquetas em esfregaço de sangue periférico. Coagulograma: sem alterações. Iniciou pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por três dias, seguido de prednisona 1 mg/kg/dia e imunoglobulina por cinco dias, 400 mg/kg/dia. O uso de tacrolimus foi suspenso após confirmação diagnóstica. O paciente permaneceu internado por 50 dias com normalização do quadro clínico e contagem plaquetária de 150 K/uL na alta hospitalar. **Discussão:** Em análise, o paciente apresentou uma idade superior à média de 48 anos encontrada no estudo de Mathew et al. Apresentou manifestações clínicas compatíveis com reações adversas pouco frequentes (15% dos pacientes) como parestesia, constipação, disfunção renal, dor abdominal e edema periférico. O tempo médio entre o transplante e a PTI foi de 5,9 anos. Segundo Taylor et al., um estudo de série de casos com 256 pacientes receptores de transplante hepático, foram identificados oito pacientes com PTI, levou a uma incidência global de 0,7% em 1.105 pacientes consecutivos de transplante hepático ao longo de 15 anos. Todos eram brancos, cinco do sexo masculino, e a idade mediana do início da PTI era de 54 anos, apresentou perfil epidemiológico semelhante ao caso. Já o tempo médio entre o transplante e a PTI foi de 4,45 anos. **Conclusão:** Em síntese, pacientes com pós-transplante hepático em tratamento com imunossupressor, entre eles o tacrolimus, são passíveis de apresentar quadro de PTI com redução significativa da contagem de plaquetas em um intervalo de tempo estreito. No entanto, o desfecho do caso apresentado por interação medicamentosa é incomum, reflete a importância do domínio farmacológico referente à interação medicamentosa e aos efeitos colaterais, pouco dominadas no ambiente hospitalar, que podem agravar os quadros de pacientes pós-transplante hepático com uso de tacrolimus.

540. INFILTRAÇÃO DE MEDULA ÓSSEA POR CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE: RELATO DE CASO

Oliveira MC^a, Castelli JB^b, Zacchi FFS^b, Filho CRS^c, Matos JA^a, Silva LSV^a, Silva MCA^a

^a Oncos - Oncologia Integrada, Maceió, AL, Brasil

^b Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital Municipal de Osasco, Osasco, SP, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de infiltração de medula óssea por células de carcinoma medular de tireoide (CMT) em paciente portadora de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipo 2. **Material e métodos:** Estudo observacional, descritivo, de um indivíduo. Revisão e análise de dados obtidos em prontuário de paciente com diagnóstico de neoplasia medular de tireoide que evoluiu com pancitopenia. **Resultados:** Paciente do sexo feminino, 53 anos, diagnóstico de CMT ressecado havia cerca de 25 anos, com metástase óssea, feocromocitoma e histórico familiar de neoplasia tireoideana. Encontrava-se em uso de inibidor de fator de crescimento endotelial (sorafenibe) quando houve suspeita clínica de progressão das lesões metastáticas por cintilografia e dores ósseas recorrentes. Na ocasião, hemograma sem alterações. Seis meses após confirmada a progressão, foi internada para melhor controle algico quando foram identificadas anemia e plaquetopenia. Exames laboratoriais mostravam hemoglobina 8,4 mg/dL, VCM 86 fL, 44.000 plaquetas/mm³, 13.200 leucócitos/mm³, 7.524 neutrófilos/mm³, bastões 396/mm³, 7.128 segmentados/mm³, 5.280 linfócitos/mm³, eritroblastos: 9/100 leucócitos, DHL 3.140 U/L (VR 135 a 214 U/L), eritroblastos 9/100 leucócitos, calcitonina 292 pg/mL (VR < 5,0 pg/mL). Mielograma revelou medula com intensa hiperplasticidade, à custa de células estranhas à linhagem hematológica, de contornos imprecisos, núcleo grande e que ocupava quase a totalidade da superfície celular, a cromatina grosseira representou 90% de todas as células nucleadas. Biópsia de medula óssea confirmou esses achados, identificou infiltração medular maciça por carcinoma com imuno-histoquímica compatível com CMT, positiva para calcitonina, BCL-2, CEA, P53, TTF1, CAM5.2, CK19, SINAP, CROM e CD56. Em poucas semanas a paciente apresentou piora clínica, evoluiu a óbito. **Discussão:** CMT é de ocorrência rara, corresponde a até 2% das neoplasias de tireoide. Deriva das células C ou parafoliculares da tireoide, produtor de calcitonina, com pico de incidência entre terceira e quarta décadas de vida. A maioria dos casos é esporádica, porém

cerca de 25% são familiares e fazem parte da síndrome de NEM tipo 2, que tem padrão de herança autossômica dominante associada ao gene RET e envolve o aparecimento, entre outros, de CMT e feocromocitoma. Estudos recentes mostram que o acometimento ósseo com infiltração metastática de medula óssea consequente a CMT chega a 70% dos casos, em contraste com pesquisas anteriores. Acometimento de medula óssea por metástase de tumores sólidos deve ser suspeitada nos pacientes que evoluem com dores ósseas, fraturas patológicas, lesões líticas, hot spots inexplicáveis ao PET, imagem anormal na RM, hipercalcemia, elevação da fosfatase alcalina ou anormalidades hematológicas sem outra causa aparente. A presença de anemia, leucocitose com desvio à esquerda e eritroblastos circulantes (anemia leucoeritroblástica) ocorre em até metade dos pacientes. **Conclusão:** Descrevemos o caso de paciente portadora de CMT com infiltração de medula óssea, identificado em mielograma e confirmado por biópsia medular. Apesar de raramente descrita, a infiltração medular por CMT pode ser um fenômeno mais comum do que inicialmente previsto. Cuidadosa história clínica ajuda o patologista no direcionamento do painel imuno-histoquímico para confirmação do sítio tumoral primário.

541. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE EM PACIENTE COM CÂNCER DE TIREOIDE: RELATO DE CASO

Santos CMM^a, Medeiros MMA^a, Gameleira SSL^b, Dantas TNM^a, Silva LSV^a, Marinho TT^a

^a Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes (HUPAA), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^b Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Maceió, AL, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) refratária associada a neoplasia de tireoide. **Material e métodos:** Estudo observacional, descritivo, de um indivíduo. Revisão e análise de dados obtidos em prontuário. **Resultados:** Mulher, 60 anos, apresentava equimoses em tronco de origem súbita com plaquetopenia isolada (46.100/mm³). História de uso recente de anti-inflamatórios. Hipertensa (uso de losartana e hidroclorotiazida). Solicitados exames, apresentaram trombocitopenia isolada (23.760/mm³), Coombs direto positivo, fator antinuclear não reagente e tempo de protrombina 98,2%. Mielograma hemodiluído e sem elementos estranhos à medula óssea. Recebeu diagnóstico de PTI e iniciada corticoterapia com 60 mg/dia de prednisona sem resposta, manteve refratariedade ao aumento da dose (120 mg/dia) e associação à imunoglobulina. Manteve uso de corticoterapia e imunoglobulina humana durante cerca de 12 meses. Evoluiu com diabetes, fâscies cunshingoide e estrias violáceas em abdômen. Paciente foi internada, manteve plaquetopenia (28.100/mm³), glicose de jejum = 312 mg/dL, desidrogenase láctica = 530 u/L (VR: 200-480) e beta-2-microglobulina = 3.318 ng/mL (VR < 2000). Biópsia de medula óssea apresentou hiperplasticidade para a idade à custa das três séries, com maturação e dismegacariocitopoese discreta. Em tomografia de tórax evidenciou-se atenuação difusa e heterogênea em tireoide. Ultrassom tireoidiana mostrou dois nódulos em lobo direito, homogêneos e regulares, o maior em terço médio com 1,1 x 0,5 cm. Punção de lesão sugestiva de carcinoma papilífero. Indicada tireoidectomia, paciente com 7.000/mm³ plaquetas. Feita pulsoterapia com metilprednisolona e imunoglobulina, houve incremento plaquetário (57.000/mm³) e cirurgia sem intercorrências. Paciente recebeu alta após procedimento em uso de Puran 150 mcg/dia, prednisona 40 mg/dia e metformina 1 g/dia. Anatomopatológico de peça compatível com carcinoma papilífero não invasivo. Em ambulatório, após uma semana da cirurgia alcançou remissão completa da PTI; seguiu em desmame de corticoterapia e apresenta atualmente plaquetas de 203.100/mm³ sem corticoide ou imunoglobulina. **Discussão:** A PTI é uma condição benigna caracterizada por deposição de anticorpos contra antígenos plaquetários, leva à sua destruição. Desafio diagnóstico implica determinar se a PTI é primária ou secundária a outra condição, como infecções, doenças autoimunes, neoplasias hematológicas. Várias são as causas de plaquetopenia em tumores sólidos: induzida por drogas, infiltração tumoral, coagulação intravascular disseminada, porém raramente PTI tem sido descrita em associação com tumores sólidos. A relação com o câncer de tireoide não está esclarecida, mas se tornou importante neste caso em vista da melhoria significativa da trombocitopenia com a ressecção tumoral e da resposta ínfima à corticoterapia e à imunoglobulina. **Conclusão:** Descrevemos o caso de paciente com PTI refratária, com diagnóstico posterior de câncer de tireoide, apresentou remissão completa da PTI após tireoidectomia total. Apesar de rara associação, destacamos a importância de investigação de causas secundárias, principalmente em casos refratários.

542. AVALIAÇÃO PLAQUETÁRIA EM PACIENTES VÍTIMAS DE ACIDENTE OFÍDICO POR *BOTHROPS ERYTHROMELAS*

Cavalcante JS^a, Sousa MSR^a, Araújo MR^b, Silva RC^a, Assis LR^a, Vasconcelos MED^a, Rodrigues ECAMS^a, Coutinho MS^c, Fook SML^a, Lima VMGDM^a

^a Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil

^b Faculdade Maurício de Nassau de Campina Grande (UNINASSAU), Campina Grande, PB, Brasil

^c Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (CEATOX-CG), Campina Grande, PB, Brasil

Objetivo: Avaliar a contagem plaquetária em amostras de sangue periférico de pacientes vítimas de acidente ofídico por *Bothrops erythromelas*, em adição correlacionar a plaquetometria com o tempo de exposição ao veneno na ausência da soroterapia antiofídica. **Material e métodos:** Pesquisa documental, retrospectiva e transversal com abordagem quantitativa. A amostra foi composta por 40 pacientes vítimas de acidente ofídico atendidos no Hospital Regional de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes, Campina Grande/Paraíba e notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG), de janeiro a junho de 2017. Os dados foram coletados após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 66937817.8.0000.5187). Procedeu-se à análise dos hemogramas e os dados correspondentes à plaquetometria foram tabulados em planilha (software Microsoft Office Excel 2013). Adicionalmente à contagem plaquetária, foi considerado também o intervalo de tempo entre o envenenamento e o atendimento hospitalar, este dividido em grupos: até três horas, entre três e seis horas ou seis horas após envenenamento. Como critério de inclusão levaram-se em consideração pacientes que trouxeram a serpente envolvida no acidente e identificada como da espécie *Bothrops erythromelas* pelo Laboratório de Animais Peçonhentos e Toxinas (Laptox-UEPB). **Resultados:** Os pacientes apresentaram um quadro de plaquetopenia progressiva quando se considerou o parâmetro tempo pós-envenenamento até o atendimento hospitalar. Ainda na ausência da soroterapia adequada, os pacientes (n = 20) que tiveram atendimento hospitalar em até três horas após o acidente ofídico apresentaram uma contagem plaquetária média de 102.500/mm³. Sequencialmente, os pacientes (n = 18) com atendimento hospitalar iniciado entre três e seis horas após a picada da serpente mostraram uma plaquetometria média de 76.600/mm³. Por fim, os pacientes (n = 2) atendidos mais tardiamente, ou seja, após seis horas de exposição à peçonha, apresentaram plaquetopenia média de 23.000/mm³. **Discussão:** No ofidismo, são relevantes as considerações sobre a gênese dos distúrbios hemorrágicos comumente descritos, pois decorre da desestabilização do sistema hemostático por ação de componentes presentes no veneno de algumas serpentes. Nesse contexto, os quadros de plaquetopenia observados nos pacientes investigados provavelmente são decorrentes de uma grande variedade de toxinas ofídicas que atuam sobre as plaquetas. Segundo dados da literatura, a causa primária para a ocorrência de plaquetopenia seria a formação de trombina pelos componentes do veneno com ação pró-coagulante, que leva à ativação das plaquetas e consequentemente eleva seu consumo. **Conclusão:** Considerando os transtornos hematológicos associados a acidentes ofídicos por *B. erythromelas*, os resultados obtidos indicam a redução progressiva da contagem de plaquetas circulantes, quanto mais elevado for o tempo de exposição ao veneno na ausência de soro antiofídico. Portanto, reforçam a importância da submissão do paciente ao tratamento soroterápico adequado o mais precocemente possível para que se possa evitar o desenvolvimento e/ou agravamento dos distúrbios hemostáticos associados ao ofidismo.

543. HEMORRAGIA INTRACRANIANA COMO EVOLUÇÃO DESFAVORÁVEL DE PTI AGUDA: RELATO DE CASO

Landau MB, Bulak R, Reis TLR, Santos LCD, Silva EEF, Abdo JM, Madeira MRC, Bruno FEM, Lyra ACB

Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

D.F.M.S., 35 anos, IMC 39, negra, previamente hígida, foi admitida no serviço de emergência com petéquias, equimoses difusas, gengivorragia e metrorragia com quatro dias de evolução. Negava febre, quadro infeccioso recente, vacinação, em contraceptivo oral. Exames na admissão: Ht 35,7%, Hb 12,2 g, leucócitos 7.500 mm³ 2/1/0/0/54/33/10, plaquetas 3.000 mm³, TAP 80%, INR 1,16, TTP 34,4 seg, relação P/C 1,04, LDH 391 U/L

(ref. 140-271 U/L). Mielograma demonstrava os três setores bem representados, presença de hiperplasia megacariocítica, discreto aumento de precursores eritroides e setor granulocítico sem alterações. Quadro compatível com púrpura trombocitopênica imunológica (PTI). Iniciada pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia por três dias e imunoglobulina 100 g (1 g/kg de peso por dois dias). No quarto dia de tratamento apresentava contagem de plaquetas de 73.000 mm³ e melhora, manteve apenas sangramento vaginal de pequena monta. Foi iniciada prednisona 100 mg via oral ao dia. No quinto dia evoluiu com importante redução da contagem de plaquetas (6.000 mm³). Foi reiniciada pulsoterapia com metilprednisolona 1 g/dia. No sexto dia apresentava 8.000 mm³ plaquetas e sangramento vaginal de pequena monta. Foi reiniciada imunoglobulina 100 g/dia. No sétimo dia estava normotensa e com contagem de plaquetas 28.000 mm³, quando apresentou cefaleia holocraniana intensa. Evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e sinais de hipertensão intracraniana. Feita tomografia computadorizada de crânio, que demonstrou hemorragia intraparenquimatosa parieto-occipital à esquerda. Foi feita transfusão de plaquetas seguida de abordagem neurocirúrgica de urgência. Evoluiu com critérios de morte encefálica e óbito. A púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) é uma doença hematológica frequente, que se caracteriza pela produção de autoanticorpos dirigidos contra proteínas da membrana plaquetária.¹ Leva a uma redução do número de plaquetas circulantes e aumenta o risco de fenômenos hemorrágicos. A hemorragia intracerebral é rara e geralmente ocorre em pacientes com contagem de plaquetas inferior a 10 × 10⁹ / L e geralmente está associada a trauma ou lesões vasculares.^{2,3} O tratamento na emergência deve ser instituído em pacientes com sangramento intracraniano, gastrointestinal, hematúria maciça, hematomas internos, aqueles com necessidade de intervenção cirúrgica de emergência ou prestes a entrar em trabalho de parto. O tratamento recomendado inclui glicocorticoides e imunoglobulina parenterais em combinação.^{4,5}

Referências:

1. Tolt LJ, Arnold DM. Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol.* 2011;152:52-60.
2. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 1991;77:31-3.
3. Schattner E, Bussel J. Mortality in immune thrombocytopenic purpura: Report of seven cases and consideration of prognostic indicators. *Am J Hematol.* 1994;46:120-26.
4. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood.* 2010;115:168-86.
5. Neuner C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA; American Society of Hematology. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;117:4190-207.

544. TROMBOCITOPENIA IMUNE SECUNDÁRIA A INFECÇÃO POR *H. PYLORI*: RELATO DE CASO

Valviesse V^{a,b}, Goveia L^a, Bordallo B^b, Reis R^b, Cabral N^b, Nigri R^b, Estrada ND^b, Oliveira JR^b, Cortez A^b, Magalhães M^b

^a Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle (HUGG), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A trombocitopenia imune ou púrpura trombocitopênica imune (PTI) é definida por plaquetopenia sem fatores precipitantes. É mediada pela produção de anticorpos contra plaquetas. Entretanto, existem gatilhos imunológicos secundários, entre eles infecções virais e bacterianas (*Helicobacter pylori*) e medicamentos, os quais devem ser excluídos. **Objetivo:** Relatar a associação da infecção por *H. pylori* em paciente diagnosticado como portador de trombocitopenia imune e refratário a todas as terapêuticas de primeira linha. **Material e métodos:** Relata-se caso de paciente com plaquetopenia, inicialmente diagnosticada como trombocitopenia imune refratária e grave e que obteve resposta completa e sustentada após tratamento de infecção por *H. pylori*. **Resultados:** Paciente masculino, 83 anos, internado no Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle por plaquetopenia e petéquias em abdome e membros inferiores, sem

sangramentos. À admissão, apresentava-se com 8.000 plaquetas/mm³, confirmada em coleta com citrato e hematoscopia. Exames para exclusão de outras causas de plaquetopenia foram feitos e foram negativos, como sorologias para infecções virais crônicas, dosagem de vitamina B12, hormônios tireoideanos, mas não foi feita a pesquisa de *H. pylori*. Evoluiu com piora da plaquetopenia, com 1.000 plaquetas/mm³. Foi refratário a tratamentos de primeira linha, como uso de corticoterapia em dose imunossupressora e imunoglobulina e também à esplenectomia. Antes do encaminhamento para início de análogos de trombopoiese, foi feita sorologia para *H. pylori* que veio positiva. Após o tratamento com terapia tripla, evoluiu com resposta completa e sustentada após dois anos do tratamento. **Discussão:** A PTI consiste na principal causa de plaquetopenia no adulto. Essa condição é considerada grave quando acompanhada de sangramento espontâneo ou níveis plaquetários menores do que 10.000 a 20.000/mm³. Devido à frequente associação, poucos casos remitem completamente após o tratamento. **Conclusão:** Em pacientes refratários a tratamentos de primeira linha, deve ser considerada a pesquisa e o tratamento de *Helicobacter pylori*, já que antimicrobianos e inibidores de bomba de prótons são um tratamento não invasivo, de baixo custo e com baixo risco de complicações quando comparados com a esplenectomia.

545. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA E O DESAFIO DO TRATAMENTO NO SERVIÇO PÚBLICO

Klein MCR, Coutinho ARRA, Barros TA, Saraiva A, Leão P, Pizzino CA, Peryassu IF, Abutrabe IV, Frana L

Hospital Federal Cardoso Fontes, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Discutir a importância da rapidez do diagnóstico e do início do tratamento pela alta letalidade da doença; avaliar resposta à transfusão de plasma fresco isolada pela indisponibilidade de plasmaferese; evidenciar a dificuldade da confirmação laboratorial do diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) pela dosagem de ADAMTS-13 no sistema público brasileiro. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente internada na enfermaria de clínica médica do Hospital Federal Cardoso Fontes, Rio de Janeiro, em 2017, com uso de dados registrados no prontuário manual. **Discussão:** A PTT é uma doença rara, cujo diagnóstico rápido é importante, pois a ausência do tratamento adequado representa uma mortalidade de aproximadamente 90%. É caracterizada pela deficiência primária ou secundária à formação de inibidores, de ADAMTS-13, proteína clivadora do fator de von Willebrand (FVW), o que acarreta acúmulo de multímeros grandes do FVW e induz agregação plaquetária espontânea no endotélio vascular, principalmente nos pequenos vasos do sistema nervoso central e dos rins. Os sinais e sintomas clássicos são representados por cinco critérios: anemia hemolítica microangiopática (caracterizada pela presença de esquizócitos à hematoscopia), plaquetopenia grave, alterações neurológicas flutuantes, febre e insuficiência renal aguda. Porém, somente na minoria todos estão presentes – apenas 35%, os mais frequentes são os dois primeiros citados acima. O tratamento deve ser iniciado tão logo o diagnóstico seja suspeitado, o de escolha é a feitura de plasmaféreses seriadas, com reposição de plasma fresco. Caso essa modalidade terapêutica não esteja disponível, realidade frequente em nosso sistema público de saúde, uma opção é a transfusão simples de plasma fresco (20-30 mL/kg/dia) com controle da distribuição volêmica do paciente. Para avaliar a resposta terapêutica, devem ser feitos controle diário do LDH e contagem de plaquetas. Relatamos o caso de uma paciente de 42 anos com quadro de plaquetopenia importante e anemia hemolítica microangiopática que evoluiu, após seis dias de internação hospitalar, com confusão mental e cefaleia de início agudo, sem alteração em imagem tomográfica, que regressou espontaneamente em 24 horas. Solicitada dosagem de ADAMTS-13, porém estava indisponível no laboratório do serviço, o que demonstra dificuldade do sistema para fechar o diagnóstico definitivo. Apesar de solicitada junto à regulação de vagas do estado e de inúmeras tentativas de contato entre médicos, a plasmaferese não estava disponível no serviço público. Optou-se por início de transfusão de plasma fresco, que apresentou excelente resposta clínico-laboratorial em cinco dias (vide gráficos). Feita ainda corticoterapia em dose imunossupressora, apesar de sua questionável eficácia. **Conclusão:** Apesar de ser uma doença rara, é fundamental a suspeição do diagnósti-

co de PTT frente a quadro de anemia hemolítica microangiopática associada a plaquetopenia. Como relatado, muitas vezes a plasmaferese não está disponível no sistema de saúde, a transfusão de plasma fresco regular é uma opção aceitável e eficaz. O início do tratamento não deve ser jamais adiado, pois se trata de emergência médica.

546. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: A IMPORTÂNCIA DO TRATAMENTO COM VINCRISTINA APÓS RESPOSTA INSATISFATÓRIA À PLASMAFERESE IMEDIATA

Gabriel BN, Felix ECP, Santos FWRD, Marques LM, Coutinho IF, Nunes VM, Alves VM, Petrola INS, Cavalcante LA, Paula AA

Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução/Objetivo: Púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é definida por uma oclusão generalizada de capilares e arteríolas da microcirculação, acarreta diminuição ou ausência de fluxo sanguíneo para os tecidos, causa isquemia, evoluiu com um quadro de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia intensa. Assim, este trabalho é um relato de caso sobre PTT associada à endocardite e demais comorbidades, tem como objetivo compreender a importância do tratamento com vincristina como segunda escolha após resposta insatisfatória a plasmaferese imediata para tratamento de PTT. **Metodologia:** Os dados foram obtidos por meio de revisões em prontuários médicos do Hospital Universitário Waldemar de Alcântara, Fortaleza (CE), com registro de 2016, durante o primeiro semestre de 2017. **Resultados:** Paciente feminino, 49 anos, natural de Quixeramobim, ensino fundamental incompleto. Tem lúpus eritematoso sistêmico, síndrome do anticorpo antifosfolípido, hipotireoidismo, hipertensão arterial sistêmica, hipovitaminose D e osteoporose com fraturas vertebrais. Deu entrada em hospital de origem com queixa de sangramento transvaginal. Sem melhora, foi levada para a UTI com rebaixamento de consciência e alterações hematológicas (plaquetas: 6.000, hemoglobina: 4,0, hemólise com Coombs-Negativo, presença de esquizócitos e LDH > 1.000). Evoluiu com pneumonia aspirativa e choque séptico, foram necessários intubação orotraqueal e uso de drogas vasoativas, tratada com vancomicina e meropenem. Por suspeita de PTT, foi iniciado tratamento com plasmaferese, houve melhora do quadro hematológico, porém sem resposta completa e sustentada. Iniciou-se tratamento de segunda linha para PTT: vincristina 1 x por semana – fizeram-se quatro doses da medicação. Paciente obteve recuperação rápida e sustentada, com contagem de plaquetas acima de 150.000. Feito ecocardiograma transesofágico, apresentou vegetação na válvula aórtica de aspecto filamentosos, face ventricular da cúspide não coronariana, média 0,3 cm x 0,5 cm, determinava insuficiência aórtica leve e presença de refluxo mitral mínimo. Identificada a presença de *Enterococcus faecalis* e feito tratamento com gentamicina e vancomicina. Desenvolveu insuficiência renal aguda não dialítica, porém teve resolução favorável. Paciente foi extubada e permaneceu estável por 72 horas, foi transferida, em seguida, para enfermaria e recebeu alta clinicamente estável. **Discussão:** Este caso é notável, pois se trata de uma PTT refratária que apresenta uma contagem de plaquetas inferior a 150.000/mm³, situação que persistiu mesmo após mais de sete sessões de plasmaferese, o que normalmente reverteria em poucas horas e estabilizaria o quadro. No entanto, quando essa terapia não é eficiente a vincristina tem sido usada para o tratamento de PTT, mostra efetividade em pacientes com insuficiência renal. Além disso, a associação da PTT refratária com a endocardite infecciosa é incomum, pois pacientes desse tipo apresentam comumente endocardite de Libman-Sacks. **Conclusão:** O uso vincristina é um tratamento opcional eficaz, em evidência neste caso, se considerarmos o tempo de resposta ao tratamento desde o início de seu uso até o aumento e a estabilização das plaquetas. Assim, a vincristina pode ser uma opção viável para casos refratários à PTT, principalmente em pacientes com IRA.

547. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA AGUDA GRAVE: RELATO DE CASO

Fernandes JB, Matias FRA, Gomes AZA, Carvalho MS, Calid CV, Xavier HV, Peixoto LDC, Lage JR, Fujimoto DE

Universidade Federal do Acre (UFAC), Rio Branco, AC, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente com diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) aguda grave, submetida ao tratamento com plasmaferese, corticoterapia e transfusão de plasma fresco

congelado, até uma remissão estável. **Material e métodos:** As informações do caso clínico foram obtidas com base na revisão de dados do prontuário médico, com registro de 2017, do serviço do Hospital das Clínicas de Rio Branco, Acre. Paciente do sexo feminino, 42 anos, foi admitida com diagnóstico inicial de infecção do trato urinário (ITU) e suspeita de PTT (plaquetas $23.000/\text{mm}^3$, desidrogenase láctica/DHL de 1.722 IU/L , petéquias e equimoses), evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e convulsões. Após cinco sessões iniciais de plasmaferese e pulsoterapia com metilprednisolona em Unidade de Terapia Intensiva, obteve melhora clínica e laboratorial (plaquetas $150.000/\text{mm}^3$). Não obstante, evoluiu com piora do quadro clínico e laboratorial por suspeita de sepse. Foram instituídas mais três sessões de plasmaferese e corticoterapia, bem como a infusão de plasma fresco congelado (PFC) em oito sessões, até a alta hospitalar. **Resultados:** Os exames laboratoriais da paciente na admissão apresentavam plaquetas em $23.000/\text{mm}^3$ e DHL de 1.722 IU/L . Após oito sessões de plasmaferese, oito dias de infusão de plasma fresco congelado (PFC) e corticoterapia associada, a paciente apresentou considerável melhora do quadro clínico e laboratorial, com contagem de plaquetas de $282.000/\text{mm}^3$ e DHL 328 U/L , e obteve alta hospitalar. **Discussão:** O diagnóstico da PTT é feito por exclusão de outras causas da trombocitopenia e deve ser feito o mais brevemente possível, para que o tratamento não invasivo seja instituído precocemente de forma a reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida. O caso relatado e as publicações levantadas indicam que a plasmaferese diária é o tratamento mais eficaz para PTT aguda, como também a infusão de plasma fresco congelado (PFC), até a remissão estável do quadro clínico, com monitoração diária dos exames laboratoriais. A associação de corticoterapia é recomendada, objetiva a redução dos títulos dos autoanticorpos antiplaquetários. **Conclusão:** O tratamento com plasmaferese, infusão de plasma fresco congelado (PFC), associado à corticoterapia, foi eficaz para o caso em estudo, proporcionou uma melhora significativa no quadro clínico da paciente com PTT aguda.

548. TROMBOCITOPENIA INDUZIDA POR HEPARINA EM PACIENTE VÍTIMA DE TRAUMA

Nunes VM, Santos FWRD, Marques LM, Coutinho IF, Alves VM, Gabriel BN, Felix ECP, Petrola INS, Cavalcante LA, Surimã RN

Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A heparina é uma droga de ação antitrombótica dividida em dois tipos: a não fracionada e a de baixo peso molecular. Seus principais efeitos colaterais são: hemorragias, osteoporose, eosinofilia, entre outros. Além dos citados, outro efeito adverso é a trombocitopenia, que é mais relacionada à heparina não fracionada. A trombocitopenia induzida por heparina (HIT) é dividida em dois tipos: I e II. Este relato trata-se de um caso de trombocitopenia induzida por heparina em uma paciente vítima de trauma. **Material e métodos:** Foi feita uma revisão no prontuário do paciente, observaram-se diagnóstico, exames complementares e anamnese. Foram respeitados os critérios éticos e morais. **Relato de caso:** M.S.S., 45 anos, feminino, relatou início do quadro devido a abaloamento entre duas motocicletas. Na admissão relatou paraplegia e paraparestesia dos membros inferiores, além de dor no tórax direito. Após 10 dias de internação, fez exames laboratoriais, que evidenciaram: hemoglobina 9 g/dL , plaquetas $8.000/\text{mm}^3$, foram transfundidas oito bolsas de plaquetas e foi solicitada avaliação hematológica. Na avaliação foram recomendados a suspensão de fondaparinux e o acompanhamento diário das plaquetas. No dia seguinte a contagem plaquetária estava em $20.300/\text{mm}^3$ e a paciente sem evidência de hemorragias. Em cinco dias a contagem plaquetária estava em $145.000/\text{mm}^3$. Porém, no dia seguinte, a paciente evoluiu com quadro de desorientação, agitação, hipoxemia, taquicardia e queda da pressão arterial, além de ter sido evidenciado edema na perna esquerda, com panturrilha empastada, suspeitou-se de trombose venosa profunda/tromboembolismo pulmonar. A suspeita foi confirmada com Doppler venoso, foi observado trombo no local. A angiotomografia de tórax apresentou sinais de embolia nas artérias pulmonares. Após o implante do filtro da veia cava inferior, a paciente apresentou melhora do quadro clínico, passou a ser medicada com rivaroxabana, recebeu alta após 40 dias de internação. **Discussão:** Sobre a avaliação diagnóstica do caso, a avaliação constante da contagem de plaquetas é importante para se ter uma evolução da quantidade de plaquetas e, assim, poder diagnosticar HIT o mais precocemente possível. Nesse caso não foi feita a pesquisa de

anticorpos, o que seria bom para avaliar e distinguir HIT tipo I do tipo II. Em relação ao caso, o declínio progressivo das plaquetas é uma das características de HIT, é fundamental a contagem de plaquetas prévia ao início do uso de heparina para uma posterior avaliação da trombocitopenia. Atualmente, o uso de transfusão de plaquetas em pacientes com trombocitopenia induzida por heparina não é muito recomendado devido à possibilidade de predispor eventos trombóticos, deve ser reservada para casos específicos. **Conclusão:** Pode-se observar que o diagnóstico de trombocitopenia induzida por heparina é feito pela junção de uma análise clínica com o auxílio dos exames complementares e que, se não diagnosticada, pode evoluir para condições graves. Por isso, é uma situação que exige maior evidência no cenário científico, por meio de pesquisas e por relatos de caso, pois, com uma exposição maior das incidências, será possível que os médicos adquiram maior nível de suspeição da patologia e a coloquem sempre como um dos diagnósticos diferenciais iniciais.

549. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: RELATO DE CASO

Paula TR^a, Bezerra MB^a, Menezes AP^a, Barbosa SM^a, Guedes NG^a, Filho JSR^a, Pimentel JF^a, Rebouas TO^b

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é caracterizada pela oclusão difusa de arteríolas e capilares da microcirculação, ocasiona a isquemia de tecidos. Antes do desenvolvimento de um tratamento eficaz, o desfecho era fulminante e fatal. A plasmaferese é o tratamento de escolha e o único com eficácia evidente e comprovada, com taxas de sobrevivência de 90% e resposta de 70-75%. Contudo, para que essa terapêutica seja efetiva, é fundamental que seja iniciada tão logo o diagnóstico de suspeição seja dado. Para os casos considerados como doença refratária, o uso do rituximabe está indicado. **Objetivo:** Apresentar um relato de caso de púrpura trombocitopênica trombótica tratada com plasmaferese. **Metodologia:** Estudo descritivo, do tipo relato de caso. Foi feito em agosto de 2017, em um hemocentro em Fortaleza (CE). **Relato de caso:** Paciente feminino, negra, 21 anos, solteira, natural e procedente de Fortaleza, com hemiparesia do lado esquerdo do corpo decorrente de um acidente vascular cerebral (AVC) prévio. Encontrava-se na primeira sessão do terceiro ciclo da terapêutica com plasmaferese. Dados laboratoriais: hemoglobina (Hb) de 9 g/dL – evidenciava anemias – hematócrito (Ht) $26,3\%$, contagem de plaquetas de $14.000/\mu\text{L}$, desidrogenase láctica sérica (DHL) de 976 U/L . **Discussão:** A PTT adquirida é causada por redução severa da protease ADAMTS13, clivadora do fator de von Willebrand, devido a um autoanticorpo. É uma emergência médica, quase sempre fatal, se o tratamento apropriado não for iniciado prontamente. A incidência de PTT adquirida é de $3/1.000.000$ adultos por ano. A idade média para o diagnóstico é de 41 anos, o paciente típico é adulto-jovem. Risco aumentado de PTT é observado em mulheres e na etnia negra. Normalmente cursa com severa AHM e trombocitopenia. Os sintomas iniciais de AHM e trombocitopenia incluem fadiga, dispnéia, petéquia, hematúria ou outro sangramento. Em alguns pacientes, o diagnóstico pode não ser considerado até que o hemograma revele severa trombocitopenia e AHM. Anemia microangiopática é a anemia hemolítica resultante do cisalhamento mecânico dos eritrócitos conforme eles passam através dos microtrombos ricos em plaquetas presentes na microcirculação; é marcada por achados de proeminentes esquizócitos no esfregaço de sangue periférico. A terapia é iniciada com base em diagnóstico presuntivo de PTT adquirida em paciente com trombocitopenia e AHM sem um diagnóstico aparente opcional. Para esses pacientes, recomenda-se pronta iniciação de plasmaferese em vez da infusão de plasma fresco congelado e/ou unicamente terapia de imunossupressão. O uso da plasmaferese no diagnóstico presumível é baseado na alta mortalidade da PTT sem plasmaferese já documentada. **Conclusão:** Em paciente com diagnóstico presuntivo de PTT, deve-se iniciar plasmaferese terapêutica imediatamente, a fim de se evitarem desfechos desfavoráveis. Dessa forma, reconhecer prontamente a apresentação clínica da PTT e suas nuances é fundamental para o aprimoramento do diagnóstico e da terapêutica, reflete-se na saúde global do paciente. Para pacientes com doença refratária, sugere-se a adição de rituximabe, pois, uma vez que esses indivíduos são extremamente doentes, os potenciais benefícios de sua adição tornam-se extremamente importantes.

550. AVALIAÇÃO DO RITUXIMABE NO TRATAMENTO DA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE

Balbino AC, Vicari P, Portela VC, Vargas APML, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica imune (PTI) é resultado do aumento da destruição e produção inadequada de plaquetas. Esses efeitos são mediados por autoanticorpos ligados a plaquetas e megacariócitos, mas também células T citotóxicas podem estar envolvidas. O tratamento geralmente é indicado para pacientes com contagem de plaquetas $< 30 \times 10^9/L$ ou com sangramento ativo. Corticoides (CE) em alta dose são o tratamento inicial padrão. Infelizmente, embora a maioria dos pacientes responda aos CE, apenas uma minoria consegue uma resposta durável. A esplenectomia continua a ser terapia-padrão para PTI refratária ou crônica sintomática, pois proporciona remissão sustentada na maioria. Entre outros tratamentos, rituximabe (RTX) desempenha um papel importante no gerenciamento de recidivas ou refratariedades. **Objetivo:** Avaliar o perfil e a resposta terapêutica dos pacientes portadores de PTI tratados com rituximabe acompanhados no nosso serviço. **Casística e métodos:** Foram avaliados retrospectivamente pacientes com diagnóstico de PTI, acompanhados no Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, tratados com RTX 375 mg/m^2 , 1 x semana, por quatro semanas. Os dados, coletados retrospectivamente através de análise de prontuários, foram sexo, idade, plaquetas do diagnóstico, sorologias para hepatites virais, HIV e HTLV I/II, provas reumatológicas, efeitos colaterais e resposta terapêutica. **Resultados:** Foram avaliados 15 pacientes, submetidos a 16 tratamentos com rituximabe. Desses, 13 (86,6%) eram mulheres e dois (13,4%) homens, idade média ao diagnóstico de 48,7 anos (DP 10,1), mediana 50 (29-60) anos e com média de plaquetas de $32,3 \times 10^9/L$ (DP $23,2 \times 10^9$) e mediana $31,0 \times 10^9/L$ (4,0-84,0 $\times 10^9/L$). Doze (80,0%) dos pacientes usaram RTX como segunda linha de tratamento. Resposta completa (RC) em cinco (41,6%), resposta parcial (RP) em cinco (41,6%) e ausência de resposta (AR) em dois (16,7%). Quatro (26,7%) pacientes receberam RTX como terceira linha de tratamento, um deles (6,7%) já havia recebido quatro anos antes como segunda linha RC; um (25,0%) RP e um (25%) AR. A média de plaquetas antes do tratamento com RTX foi de $36,2 \times 10^9/L$ (DP $22,3 \times 10^9$) e mediana $38,5 \times 10^9/L$ (4,0-90,0 $\times 10^9/L$) e pós-tratamento foi de $92,3 \times 10^9/L$ (DP $57,7 \times 10^9$), mediana $83,5 \times 10^9/L$ (21,0-179,0 $\times 10^9/L$), com $p = 0,001$. O tempo médio de resposta em meses após o uso de RTX foi 51,7 meses (DP 48,2), mediana de 48 meses (1-140). Nenhum paciente apresentou descrição de reação e/ou efeito colateral durante a medicação. Atualmente, todos os pacientes encontram-se estáveis com plaquetas $> 30 \times 10^9/L$ (média $159,4 \times 10^9/L$ (DP $88,5 \times 10^9$), mediana $170,0 \times 10^9/L$ (37,0-300,0 $\times 10^9/L$). **Discussão:** Estudos que avaliam o resgate RTX na PTI descrevem taxa de resposta global e completa de 62,5% e 43,6%, respectivamente. Os resultados encontrados neste trabalho estão em concordância com o descrito, com taxas de resposta completa de 41,6 e 50,0% na segunda e terceira linhas de tratamento, respectivamente, com boa tolerabilidade e segurança. **Conclusão:** O presente estudo reforça os resultados descritos em literatura que indicam que a terapia com RTX pode induzir resposta em longo prazo e evitar a esplenectomia e/ou outras terapias em pacientes adultos com PTI refratária, juntamente com um perfil de boa segurança e tolerabilidade.

551. AVALIAÇÃO DOS PACIENTES PORTADORES DE PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNE: UM ESTUDO RETROSPECTIVO DE 14 ANOS

Balbino AC, Vicari P, Portela VC, Vargas APML, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Púrpura trombocitopênica imune (PTI) resulta na destruição plaquetária mediada por autoanticorpos associada a produção plaquetária prejudicada. Os pacientes apresentam trombocitopenia grave e risco de hemorragia significativa. Existem poucos ensaios randomizados para orientar o controle e tratamento desses. Cada paciente requer um plano de tratamento individualizado que leva em consideração número de plaquetas, sangramentos, qualidade de vida e efeitos colaterais. **Objetivo:** Avaliar o perfil e a resposta terapêutica dos portadores de PTI acompanhados no nosso serviço. **Casística e métodos:** Foram avaliados retrospectivamente portadores de PTI, do HSPE, em 14 anos. Dados como sexo,

idade, plaquetas ao diagnóstico, sorologias virais, provas reumatológicas, tratamento e resposta foram coletados. Os resultados foram analisados com testes não paramétricos, levaram-se em conta a variabilidade e a natureza das distribuições das variáveis. **Resultados:** Foram avaliados 84 pacientes e desses sete (8,3%) foram excluídos por óbito e três (3,6%) por perda do seguimento. Dos 74 pacientes restantes, 57 (77%) eram mulheres e 17 (23%) homens, idade média ao diagnóstico de 53,9 anos (DP 15,5), mediana 56 (11-86) anos e com média de plaquetas de $47,4 \times 10^9/L$ (DP $38,7 \times 10^9$) e mediana $40,0 \times 10^9/L$ (3,0-131,0 $\times 10^9/L$); 21 (28,4%) não foram tratados. Dos 53 (71,6%) pacientes tratados, 46 (86,8%) receberam corticoide (CE) em alta dose como primeira linha de tratamento, seis (11,3%) CE associado à imunoglobulina humana (IH) e um (1,9%) IH seguida de esplenectomia. A resposta completa (RC) foi atingida em 23 (43,4%) pacientes, resposta parcial (RP) em 18 (34,0%) e ausência de resposta (AR) em 12 (22,6%), 34 (64,1%) pacientes foram submetidos à segunda linha de tratamento: 44,1% CE; 3,0% CE e IH; 35,3% rituximabe; 11,8% IH seguida de esplenectomia e 3,0% IH; 3,0% CE seguido de esplenectomia, sem diferença estatística nas taxas de resposta entre os tratamentos; 14 (26,4%) pacientes necessitaram de terceira linha: 42,8% CE; 14,3% IH; 28,6% rituximabe; 21,4% esplenectomia, sem diferença estatística significativa entre tratamentos. Oito (15%) pacientes foram submetidos à quarta linha de tratamento: 50% esplenectomia; 12,5% CE; 12,5% CE com IH; 12,5% ciclofosfamida e 12,5% eltrombopag. **Discussão:** O presente estudo reforça as diretrizes atuais, de que CE ainda é a melhor opção para tratamento inicial, e recomenda esplenectomia como padrão para os que não conseguem resposta adequada aos corticosteroides. Entretanto, quando comparamos a RC entre esplenectomia e uso de rituximabe não observamos diferenças significantes ($p = 0,569$ e $0,428$ na segunda e terceira linhas, respectivamente). Assim, na era das terapias individualizadas, rituximabe pode ser uma boa opção em pacientes que são intolerantes ou mal respondedores ao CE. **Conclusão:** O tratamento da PTI no adulto ainda é um desafio. Com os recentes avanços terapêuticos, inclusive o rituximabe e os TRAs, uma maior proporção de pacientes consegue manter contagens plaquetárias aceitáveis. Entretanto, as estratégias atuais ainda podem falhar em um subconjunto de pacientes altamente refratários. Estudos adicionais são necessários para comparar terapias de primeira linha da PTI, gerenciamento de sangramento grave nessa população e tratamentos de resgate após falha em uma intervenção terapêutica.

552. ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DAS TERAPIAS EMPREGADAS EM PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE TROMBOCITOPENIA IMUNE (PTI) DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM FORTALEZA – CENTRO DE REFERÊNCIA NO CEARÁRibeiro RA^a, Kubrusly ES^{a,b}, Neto GCG^a, Furtado AS^a, Ribeiro LLPA^c, Kubrusly MS^b, Duarte FB^a^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil^b Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil^c Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Trombocitopenia imune ou púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) é uma patologia comumente encontrada na prática clínica. O Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará é o centro de referência do estado para acompanhamento e tratamento dos pacientes adultos (≥ 18 anos) portadores de PTI. Em 2015, dos 171 pacientes atendidos em consulta com plaquetopenia ou como PTI, 124 foram portadores de PTI. No presente estudo de série de 124 casos com abordagem metodológica quantitativa, observam-se: 82,3% sexo feminino, idade média 43,2 anos; valor médio das plaquetas iniciais $25.000/\text{mm}^3$ (P25: $13.000/\text{mm}^3$ e P75: $65.000/\text{mm}^3$); 72,6% apresentaram manifestações hemorrágicas. Os exames feitos: HIV em 88,7%, HCV em 91,1%, mielograma em 82,3%, FAN em 82,25% e pesquisa do *Helicobacter pylori* em 3,22% dos pacientes. O tempo de acompanhamento mediano foi de 48 meses (P25: 24 e P75: 125). Dos 124 com PTI, 101 beneficiaram-se de tratamento. A terapia inicial, de primeira linha, feita em 101 pacientes, com corticoides (prednisona ou metilprednisolona ou dexametasona) mostra: 26,73% com resposta completa sem recidiva, 18,8% resposta parcial, 32,67% resposta completa com recidiva e 11,88% sem resposta. Os pacientes sem resposta, com recidiva ou refratariedade, beneficiaram-se em seguida de segunda a quinta linhas de terapia, com: corticoides (67 pacientes), azatioprina (nove); quatro com resposta [dois com resposta completa sem recidiva, um com resposta parcial, dois com

resposta completa com recidiva), dapsona (um paciente; sem resposta), mifecolato de mofetil (dois pacientes; um com resposta), rituximabe (dois pacientes, um com resposta completa com recidiva), agonistas do receptor da trombopoetina (dois pacientes; um com resposta). A esplenectomia foi considerada em 11 pacientes, observaram-se quatro com resposta (dois com resposta completa sem recidiva e dois com resposta parcial), cinco com resposta completa com recidiva e dois sem resposta. A literatura tem mostrado a importância da avaliação inicial dos pacientes com plaquetopenia para o diagnóstico de PTI; do emprego das novas drogas como os análogos do receptor da trombopoetina nos pacientes com PTI crônica/refratária; que as “velhas drogas”, de baixo custo e com a relação risco/benefício bem conhecida, poderiam ter seu uso ampliado; e que aproximadamente 50% dos pacientes com PTI podem efetivamente ser curados com esplenectomia, mantida como opção terapêutica. O presente estudo permitiu-nos descrever características sociodemográficas e clínicas dos portadores de PTI acompanhados no serviço de hematologia e avaliar as possibilidades terapêuticas empregadas em nosso serviço e baseadas na resposta, possibilita estabelecer uma proposta de protocolo de terapia para a PTI.

553. ASSOCIAÇÃO DE MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA COM DOENÇA DE CASTLEMAN UNICÊNTRICA: RELATO DE CASO

Angelo ES, Silva SNB, Costa L, Raboni LA, Neto MPQ, Alexandre ADM, Spinelli BFB, Stefanello B, Nabhan SK, Farias JSH

Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: As microangiopatias trombóticas (MAT) são um grupo heterogêneo de doenças, com fisiopatologia pouco definida e que podem ser precipitadas por diversas condições, como drogas, neoplasias, doenças autoimunes e infecciosas. Isso as torna um desafio diagnóstico e terapêutico para o clínico. **Objetivo:** Descrever um caso de MAT recorrente, associado a doença de Castleman unicêntrica forma hialino-vascular (DCU). **Relato de caso:** Paciente de 36 anos, sexo feminino, o diagnóstico de DCU em 2008 com massa restrita ao mediastino. Na ocasião, como estava assintomática e sem queixas, a proposta terapêutica foi somente observação clínica. Um mês após o diagnóstico apresentou episódio de astenia progressiva, associado a colúria e icterícia. Ao exame físico apresentava somente mucosas conjuntivais hipocoradas ++/4+ e icterícias ++/4+. Exames laboratoriais demonstraram quadro compatível com anemia hemolítica microangiopática, evidenciada pela fragmentação eritrocitária, provas de hemólise presentes e teste da antiglobulina direta não reagente. Além disso, apresentava plaquetopenia grave e não havia comprometimento da função renal. Foi manejada com corticosteroides em altas doses e apresentou resolução completa do quadro. Após esse episódio, devido à impossibilidade técnico-cirúrgica para excisão da massa, optou-se por tratar a paciente com cinco ciclos de vincristina 6 mg/m². A paciente permaneceu em seguimento ambulatorial por oito anos, quando passou a apresentar sudorese noturna e perda ponderal. Foi submetida a exame de imagem que mostrava tamanho da massa semelhante ao de exames anteriores. Sete meses após o início dos sintomas, foi admitida no serviço de emergência com novo quadro de anemia hemolítica microangiopática, associado a plaquetopenia e com função renal preservada. A dosagem da atividade da enzima ADAMTS13 foi menor do que 5%. Novamente optou-se por não submeter a paciente a plasmáfereze terapêutica e foi manejada somente com corticosteroides em altas doses, apresentou resolução completa do quadro após cinco dias. Posteriormente foi submetida à irradiação da lesão em mediastino como terapia de consolidação. Mantém-se assintomática em seguimento ambulatorial há cinco meses. **Discussão:** Embora nos últimos anos tenhamos testemunhado grandes avanços no entendimento etiológico e no tratamento das MATs, a morbidade e a mortalidade permanecem elevadas. No caso das MAT secundárias, além da maior complexidade diagnóstica devido a fatores de confusão relacionados à doença de base, existem poucos estudos que comprovem a eficácia da plasmáfereze terapêutica para esses casos e o tratamento da doença de base deve sempre ser considerado. Este é o segundo caso que descreve a associação entre DCU e MAT. Em 2014 Benevides et al. descreveram o primeiro e, assim como no nosso, somente houve resolução do quadro após a instituição do tratamento para a doença de base. **Conclusão:** É fundamental o registro desses casos para adequado entendimento da sua fisiopatologia e consequente melhoria no diagnóstico e na abordagem terapêutica.

554. PROPOSTA DE ALGORITMO DE TERAPIA PARA TROMBOCITOPENIA IMUNE (PTI) EM PACIENTES ADULTOS DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DE HOSPITAL UNIVERSITÁRIO EM FORTALEZA – CENTRO DE REFERÊNCIA NO CEARÁ

Ribeiro RA^a, Kubrusly ES^{a,b}, Neto GCG^a, Furtado AS^a, Ribeiro LLPA^c, Kubrusly MS^b, Duarte FB^a

^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

O Serviço de Hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará é o centro de referência do estado para acompanhamento e tratamento dos pacientes adultos (≥ 18 anos) portadores de trombocitopenia imune ou púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) desde 1982. Os pacientes são conduzidos com base no número de plaquetas, no risco de sangramento e na presença de sangramento. Antes de instituir a terapia da PTI, devem-se fazer anamnese detalhada e exame físico criterioso, especificar os medicamentos em uso com a substituição das drogas que possam ter levado à plaquetopenia. A avaliação laboratorial deve incluir estudo do esfregaço periférico, sorologias virais HIV e HVC e FAN. Para os pacientes acima de 60 anos, deve-se solicitar mielograma. Nos pacientes não responsivos, deve-se solicitar a sorologia para *Helicobacter pylori*. Com o diagnóstico de PTI e com indicação de terapia, propõe-se o seguinte algoritmo que dividimos por fases e grupos. Fase inicial do grupo 1: paciente com hemorragia com risco de vida deverá ser hospitalizado, inicia-se imunoglobulina em altas doses associada à metilprednisolona ou à dexametasona, permite-se a transfusão de plaquetas. Fase inicial do grupo 2: paciente com plaquetas entre 10.000/mm³ e 30.000/mm³, com ou sem sangramento de mucosa ou com ou sem fator de risco para sangramento: indica-se prednisona ou dexametasona. Se nesses dois grupos não houver resposta, se as plaquetas permanecerem menores do que 20.000/mm³: troca-se corticoide ou aumenta-se sua dose. Se as plaquetas continuarem menores que 20.000/mm³: faz-se imunização e se encaminha para esplenectomia. Pode-se investigar *Helicobacter pylori* e se o resultado for positivo faz-se tratamento específico. Fase crônica com plaquetas menores do que 20.000/mm³, podemos considerar novos dois grupos (A e B). Grupo A: paciente menor de 65 anos, sem risco ou baixo risco operatório, falha dos agonistas do receptor da trombopoetina, paciente não deseja terapia de manutenção, paciente deseja engravidar: faz-se imunização e se encaminha para esplenectomia. Grupo B: paciente sem resposta a corticoide e imunoglobulina, não candidato à esplenectomia, falha da esplenectomia, exposição prévia à malária ou babesiose: indicam-se agonistas do receptor da trombopoetina. Se as plaquetas permanecerem menores do que 20.000/mm³: indica-se imunossupressor (azatioprina/ciclofosfamida), dapsona ou mifecolato de mofetil. Se o paciente tem baixa aderência ou alto risco de trombose arterial ou venosa: indica-se rituximabe. O objetivo da terapia nessa fase crônica/refratária é manter as plaquetas maiores do que 20.000/mm³ e cessar sangramento.

555. PLAQUETOPENIA HEREDITÁRIA EM PACIENTE DO SEXO FEMININO: RELATO DE CASO

Campos DB, Moraes MMM, Montao MI, Frana KAN, Filho WAF, Coutinho PGC, Lopes VEGQ, Rodrigues MIA, Ventura FAMF, Botelho LFB

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Descrever o caso de uma paciente com macrotrombocitopenia familiar, com diagnóstico confundido pela ausência de informações na anamnese. **Material e métodos:** As informações foram obtidas em consulta ao prontuário de uma paciente do Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW). Foi feita uma revisão sistemática de artigos nas bases de dados PubMed, SciELO e Lilacs. **Relato de caso:** D.E.B., 42 anos, feminina, natural e procedente de Capim (PB), foi admitida no Serviço de Hematologia do HULW com plaquetometria de 2.000/mm³ e sangramento cutâneo. Negava história familiar de sangramentos ou hemopatias. Referia hipermenorragia, mas sem sangramentos significativos após o parto. Exame físico mostrava equimoses e petéquias esparsas. Mielograma e lâmina de sangue não evidenciaram alterações significativas. Pela suspeita de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI), foi indi-

cada pulsoterapia com metilprednisolona e imunoglobulina humana e recebeu alta com 23.000/mm³ plaquetas. Durante seguimento, foram feitas sorologias para hepatites e HIV, além de FAN e tomografias, as quais vieram normais. Após reinternação, oito meses após a alta, com epistaxe e 12.000/mm³ de plaquetas, informou que um filho e uma irmã apresentaram, recentemente, hemograma com plaquetometria abaixo de 30.000/mm³. Após essa informação, fizeram-se quatro lâminas de sangue periférico da paciente, em dias distintos, e em todos havia presença de plaquetas gigantes. Com base nesses resultados e na presença de condição semelhante em irmã e filho, a paciente recebeu a hipótese provável de macrotrombocitopenia familiar. Devido à indisponibilidade de exames mais acurados no serviço, não foi possível fazer avaliação mais específica. A paciente segue em observação, com sangramentos discretos, manejados com medidas locais e antifibrinolíticos. **Discussão:** As trombocitopenias hereditárias devem ser consideradas no diagnóstico diferencial de plaquetometrias inferiores a 150.000/mm³, particularmente quando há história familiar e inexistência de contagens plaquetárias normais anteriores. O reconhecimento das trombocitopenias hereditárias é muitas vezes atrasado e frequentemente são inicialmente diagnosticadas como PTI. A análise de DNA é útil, não apenas para confirmar um diagnóstico, mas também para fins de aconselhamento genético. Entretanto, é pouco acessível. No fim da investigação, quase 50% dos pacientes permanecem sem diagnóstico definitivo conhecido. Como o distúrbio hereditário é leve na maioria dos casos, as medidas gerais para controlar o sangramento geralmente são suficientes para garantir uma boa qualidade de vida. Destaca-se, ainda, o foco na prevenção de hemorragias, além da transfusão de concentrado de plaquetas, que é bastante eficaz no aumento da contagem de plaquetas, mas expõe o paciente a riscos, deve ser reservada para hemorragias graves. Além dos antifibrinolíticos já usados no tratamento para trombocitopenias hereditárias, foram recentemente adicionados miméticos da trombopoietina à lista de fármacos para aumentar o número de plaquetas. **Conclusão:** Os resultados observados alertam para a importância da avaliação aprofundada do paciente, a fim de se estabelecer o mais rapidamente possível um tratamento apropriado, melhore assim a estabilidade e a qualidade de vida do paciente com a patologia descrita, principalmente na ausência de recursos diagnósticos adequados e de padrão-ouro.

556. DISFUNÇÃO PLAQUETÁRIA ASSOCIADA AO HIPOTIREOIDISMO: RELATO DE CASO

Morais MMM, Campos DB, Botelho LFB, Filho WAF, Coutinho PGC, Frana KAN, Ventura FAMF, Rodrigues MIA, Lopes VEGQ, Rocha NMS

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de uma paciente portadora de hipotireoidismo com história de sangramentos e traçar um paralelo entre os dois fenômenos. **Material e métodos:** Seguimento clínico da paciente e análise de prontuário, bem como revisão da literatura sobre o tema em questão. **Relato de caso:** D.P.V.F., 27 anos, branca, sexo feminino, advogada, solteira, natural e procedente de João Pessoa (PB). É portadora de hipotireoidismo, para o qual fazia uso de levotiroxina sódica, na dose de 25 mcg por dia, em jejum, no entanto sem controle adequado da doença. Concomitantemente a esse diagnóstico, evoluiu com dois episódios de sangramento difuso, um gengival e o outro retal, havia três anos e oito meses. Sem história pessoal ou familiar de hemorragias prévias. Cogitou-se a hipótese de doença de von Willebrand, tratou-se com desmopressina, sem sucesso. Fez-se o teste para cofator de ristocetina, o qual estava normal e por isso se descartou a possibilidade de doença de von Willebrand. Adicionalmente, foram feitos testes de agregação plaquetária (ADP, adrenalina e colágeno) em mais de um laboratório e todos evidenciaram hipoagregação; a dosagem do fibrinogênio foi de 390 mg/dL e da atividade do fator VIII foi de 69,7%. Fez-se também cápsula endoscópica e colonoscopia a fim de descartar sangramentos do trato gastrointestinal, os dois estavam normais. Uma ultrassonografia da tireoide sugeriu presença de processo autoimune. Os episódios de sangramento se agravaram, necessitaram de atendimento e internação hospitalar e não foram satisfatoriamente controlados com uso de antifibrinolíticos, foi necessária a transfusão de plaquetas. A dose da levotiroxina era de 50 mcg e passou a ser de 75 mcg, o que culminou com a melhora clínica da paciente. Houve novo reajuste da dose para 100 mcg devido ao quadro de hipotireoidismo. Atualmente, encontra-se assintomática e faz acompanhamento regular com endocrinologista e hematologista. **Discussão:** A fisiopatologia da ação dos hormônios tireoidianos sobre o sistema coagu-

lação-fibrinolise ainda não está bem esclarecida, porém se observa que tanto o hipo como o hipertireoidismo atuam de forma contrária na hemostasia, geram sangramento e trombose, respectivamente, o que reforça a associação clínica dessas substâncias aos estados de hipo e hipercoagulabilidade. No caso de pacientes hipotireóides, é sabido que a medula óssea pode apresentar uma disfunção na produção megacariocítica mesmo com plaquetometria normal, chamada transformação gelatinosa. Além disso, tem-se a correlação com distúrbios na adesão plaquetária, devido à disfunção do fator de von Willebrand e do colágeno. **Conclusão:** A presença de um grande número de pacientes acometidos pela doença tireoidiana e o fato de que alguns apresentam episódios hemorrágicos de grande monta, além da escassez de trabalhos científicos sobre o manejo dos distúrbios plaquetários que ocorrem nesses casos e a fisiopatologia da atuação dos hormônios tireoidianos como fator dominante na gênese do sangramento, são fatores importantes que demonstram a relevância deste trabalho e levam a entender que o clínico necessita de um conhecimento técnico mais aprimorado sobre o tema abordado. Ademais, este trabalho poderá auxiliar em pesquisas futuras sobre o tema, colaborar para melhores esclarecimentos diagnósticos e terapêuticos.

557. TROMBOCITOPENIA IMUNE (PTI): MANEJO EM UM GRANDE HOSPITAL TERCIÁRIO

Oliveira LCP, Villaca PR, Valim AKZ, Okazaki E, Prestes POP, Rocha V, D'amico EA

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar o perfil clínico-laboratorial e terapêutico dos pacientes com PTI de um grande centro terciário e analisar possíveis fatores de risco associados a sangramento grave. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo unicêntrico feito a partir da revisão de prontuários eletrônicos dos pacientes em seguimento no HCFMUSP, de janeiro 2013 a outubro 2016. Critério de inclusão: diagnóstico de PTI de acordo com o *International Working Group on ITP*. Critérios de exclusão: pacientes com diagnóstico de PTI fora do período de avaliação ou com causas secundárias de trombocitopenia. **Resultados:** Dos 67 casos com possível diagnóstico de PTI, seis foram excluídos por doença onco-hematológica (n = 4) ou reumatológica (n = 2). Dos 61 casos restantes, 64% eram do sexo feminino (n = 39), a mediana de idade foi de 33 anos (14-73) e 38 (67,8%) indivíduos apresentaram plaquetometria < 30.000/mm³ ao diagnóstico. A prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* foi de 45,8% (11/24), 20% dos casos (12/60) apresentaram positividade para anticorpos antifosfolípidos e 75% (46/61) tiveram indicação de tratamento. A terapia de primeira linha em 91,3% dos indivíduos foi a prednisona e 52% (24/46) dos casos que necessitaram de terapia de primeira linha fizeram uso de terapia de segunda linha (quatro foram encaminhados para esplenectomia e 20 para terapia medicamentosa exclusiva). A esplenectomia foi feita em indivíduos com a forma crônica, com mediana de 23 meses do diagnóstico, 4,5 terapias prévias (3-6), obteve-se resposta completa em 75%. Entre as opções medicamentosas de segunda linha obteve-se resposta (ao menos plaquetometria $\geq 30.000/\text{mm}^3$ e aumento $> 2 \times$ da contagem basal e ausência de sangramento, conforme Rodeghiero et al., 2009) de 64,2% com dapsona (9/14), 71,4% com hidroxicloroquina (5/7), 25% com danazol (1/4) e 25% com azatioprina (2/8). Um indivíduo tratado para *H. pylori* apresentou resposta (1/2). Avaliamos possíveis correlações entre o risco de sangramento grave (conforme definição da *International Society of Thrombosis and Hemostasis* [ISTH]) com algumas variáveis clinicolaboratoriais através do teste de Fisher: idade (< ou ≥ 60 anos) (p = 0,39), plaquetometria ao diagnóstico (> ou $\leq 10.000/\text{mm}^3$) (p = 0,0093) e comorbidades cardiovasculares (hipertensão arterial sistêmica – HAS, diabetes mellitus, obesidade, dislipidemia e tabagismo) (p = 0,0019) – entre essas apenas a HAS teve significância (p = 0,00469). **Discussão:** O estudo mostra uma população mais jovem do que a relatada na literatura (33 x 49 anos), com ligeiro predomínio feminino (1,7:1). As taxas de resposta à terapia de primeira linha, ao tratamento para *H. pylori* e à esplenectomia foram semelhantes às da literatura, enquanto as respostas à dapsona (64,2% x $\leq 50\%$) e hidroxicloroquina (71,4% x 60%) foram superiores e respostas inferiores para danazol (25% x 67%) e azatioprina (25% x 40%). Entretanto, o número de pacientes avaliados foi pequeno e mais anos de seguimento são necessários para uma conclusão mais substancial. **Conclusão:** A PTI é uma doença que necessita de vigilância contínua. O tratamento é heterogêneo e possibilita vieses de análise de resposta durante o acompanhamento. O manejo

adequado das comorbidades cardiovasculares, principalmente a HAS, é importante para evitar eventos hemorrágicos graves.

558. INFLUÊNCIA DA HEMÓLISE NOS TESTES DE HEMOSTASIA COM O USO DE EQUIPAMENTO FOTO-ÓPTICO

Martins ECS, Oliveira CF, Oliveira LAM, Pintao MCT

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A presença de hemólise pode interferir nos resultados dos testes de hemostasia tanto por questões analíticas, como interferência na leitura foto-óptica, quanto biológicas, pela liberação de proteínas e fosfolípidios de membrana. O Instituto de Padronizações Clínicas e Laboratoriais (Clinical and Laboratory Standards Institute [CLSI]) e o Colégio Americano de Patologia (CAP) recomendam que amostras grosseiramente hemolisadas não sejam analisadas e que os resultados de amostras com hemólise leve ou moderada, quando analisadas, sejam liberados com nota que informe a presença de hemólise. Entretanto, não há consenso na literatura ou entre os órgãos reguladores em relação aos índices hemolíticos que podem ser aceitos em cada situação. **Objetivo:** Avaliar a interferência da hemólise nos resultados dos testes globais de coagulação e dímeros D com uso de equipamento foto-óptico. **Material e métodos:** Foram analisadas amostras de 20 indivíduos obtidas em centros hospitalares parceiros e coletadas de acordo com as recomendações para hemostasia, em tubos com citrato com concentração 3,2 na proporção de 9:1 (amostra:citrato). As amostras foram incluídas quando a primeira coleta apresentava hemólise e uma segunda amostra sem hemólise tenha sido obtida em até, no máximo, duas horas após a entrada da primeira. O plasma foi congelado em até uma hora após a entrada no laboratório e armazenado em freezer -70 °C até a feitura dos testes. Os testes foram feitos no equipamento ACL TOP 750 (Instrument Laboratories, Werfen) e todos os pares foram analisados no mesmo dia. Os exames feitos foram: tempo de protrombina (TP), tempo de trombo-plastina parcial ativada (TTPa) e dosagem de dímeros D (DD). Os resultados foram analisados no programa EP Evaluator® no programa "comparação de dois métodos". **Resultados:** O grau de hemólise das amostras variou de 17 a 260 mg/dL, com média e desvio-padrão de 100 ± 63 mg/dL. Os resultados obtidos foram (média $\pm$ DP para amostras não hemolisadas e hemolisadas, respectivamente): TP $16,6 \pm 4,13$ e $16,6 \pm 3,48$ seg; TTPa $33,6 \pm 8,67$ e $35,8 \pm 6,72$ seg; DD 8.449 ± 278 e 7.346 ± 231 ng/mL FEU. A análise global não mostrou diferenças significativas entre os resultados. Entretanto, houve um discreto aumento nos tempos do TTPa e um discreto encurtamento nas dosagens do DD. Não foram observadas alterações no TP. Não foi possível avaliar a relação entre a variação de resultados e o grau de hemólise devido ao número de amostras incluídas. Entretanto, é interessante observar que a maior diferença entre as análises ocorreu nas amostras de maior grau de hemólise. **Conclusão:** Apesar de discreto, o aumento dos tempos globais para o TTPa e o encurtamento na dosagens do DD são consistentes com as alterações esperadas para amostras hemolisadas. Para garantir a qualidade dos testes, será necessária a análise de um número maior de amostras. A análise de subgrupos, de acordo com o grau de hemólise, pode ajudar a refinar os critérios de aceitação de amostras.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DE COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE

559. PERFIL DE HEMOFÍLICOS ADULTOS DE UM HEMOCENTRO DO INTERIOR DO RIO GRANDE DO SUL

Feijó AM^a, Ribeiro GC^b, Silva JA^b, Kaminski EL^{a,b}, Savedra ICB^a

^a Hemocentro Regional de Pelotas (HEMOPEL), Pelotas, RS, Brasil

^b Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS, Brasil

Objetivo: Caracterizar os hemofílicos adultos de um hemocentro do interior do Rio Grande do Sul. **Material e métodos:** Pesquisa transversal descritiva aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa sob nº 1.451.596. A coleta de dados ocorreu de janeiro a março de 2016 com questionário autoaplicável estruturado com 31 questões fechadas respondido presencialmente ou por e-mail (plataforma online Google Forms). Obteve-se

uma amostra de 34 hemofílicos maiores de 18 anos. As variáveis foram computadas no programa Microsoft Excel 2010 e descritas por meio de frequências e porcentagens. **Resultados:** A faixa etária prevalente foi de 24-29 anos, o mais velho tinha 68 anos. A maioria da etnia branca, casado, com ensino fundamental incompleto, aposentado por invalidez, residente em cidade distante do hemocentro, com hemofilia A grave, apresentava joelho como articulação-alvo, hemartrose como a intercorrência clínica mais frequente, doenças infectocontagiosas como hepatite C e profilaxia como o tratamento de maior adesão. **Discussão:** No tocante à faixa etária, a literatura aponta que a expectativa de vida dos hemofílicos aumentou nos últimos anos devido ao desenvolvimento de novas terapias. A baixa escolaridade e a aposentadoria por invalidez estão relacionadas às frequentes hemorragias que representam grave fator incapacitante e interferem na rotina das atividades como de estudo e trabalho. Todavia, é importante sua inclusão para oferecer meios adequados para o desenvolvimento dessas. Quanto à sua cidade de residência ser distante do hemocentro, interfere no tratamento pelo fator de coagulação ser centralizado nesse serviço. Para minimizar esse problema, o Brasil implantou o Programa de Dose Domiciliar, em que os usuários levam para seu domicílio doses do fator, agilizam a infusão, diminuem a dor e as sequelas e contribuem para uma assistência à saúde humanizada. No que tange às características da doença, a maior prevalência neste estudo e na literatura é da hemofilia A grave. A hemofilia grave está relacionada a sangramentos frequentes, geralmente espontâneos ou por mínimo trauma. Quanto à articulação-alvo, estudos também apontam a prevalência do joelho, o maior responsável pelas dificuldades de locomoção em longo prazo. A intercorrência clínica mais frequente é a hemartrose, que quando ocorre seguidamente em uma articulação pode ocasionar artropatia hemofílica, interfere na qualidade de vida, dados que corroboram a literatura. Nesse ínterim, o tratamento profilático é fundamental para garantir a redução de sequelas musculoesqueléticas, visto que os sangramentos recorrentes podem causar deformidades permanentes e necessidade de procedimentos cirúrgicos. Além disso, influencia positivamente na qualidade e expectativa de vida. Sobre a presença de doenças infectocontagiosas, a maioria adquiriu-as devido ao uso de hemocomponentes e/ou hemoderivados contaminados, como também descrito em outros estudos. **Conclusão:** A expectativa de vida dos hemofílicos aumentou nos últimos anos, contudo é preciso acompanhamento com equipe multidisciplinar para tratar as intercorrências clínicas causadas pela doença e por outras associadas ao envelhecimento. Ademais, o tratamento não oferece cura, portanto são necessárias ações preventivas e medicamentosas para evitar que as complicações da doença se manifestem e evoluam para deformidades que possam afetar sua qualidade de vida.

560. DEFICIÊNCIA CONGÊNITA DE FATORES DA COAGULAÇÃO DEPENDENTES DA VITAMINA K ASSOCIADA A ALTERAÇÕES ESQUELÉTICAS E PERDA AUDITIVA

Ferreira AA^{a,b}, Mota MA^a, Vivas YAV^a, Scharff IC^a, Moura MA^a, Magalhães APS^a

^a Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A deficiência congênita de fatores da coagulação dependentes da vitamina K (VKCFD) é uma condição genética rara, autossômica, recessiva. A atividade dos fatores II, VII, IX e X encontra-se reduzida e pode ser parcialmente corrigida com reposição de vitamina K. A atividade das proteínas C, S e Z também é reduzida, no entanto a propensão a eventos trombóticos parece incomum. As manifestações hemorrágicas variam em gravidade, podem ser espontâneas ou após procedimentos cirúrgicos. Alguns pacientes têm dismorfismos semelhantes aos da embriopatia por warfarin. **Objetivo:** Descrever um caso de VKCFD em criança com dismorfismos faciais, braquidactilia e perda auditiva. **Relato de caso:** Menino nascido a termo, de relacionamento consanguíneo, de gestação sem intercorrências ou exposição a fármacos ou drogas ilícitas. Ao nascimento, foram observadas hipoplasia nasal e maxilar, orelhas com implantação baixa, hipertelorismo, fendas palpebrais com inclinação antimongoloide e braquidactilia. A hipótese de síndrome de Down foi excluída. O crescimento e o desenvolvimento foram normais. Aos seis anos foi hospitalizado com infecção de vias aéreas, recebeu ceftriaxone. Evoluiu com epistaxe pouco volumosa, porém incontrolável. Os exames evidenciaram TAP 2%, RNI 8,9 e TTPa 53/30 seg.

A criança recebeu plasma fresco e vitamina K parenteral, com cessação do sangramento. Após suspensão do tratamento houve recidiva da epistaxe e gengivorragia na queda de dentes decíduos. A criança foi então encaminhada a um serviço especializado em coagulopatias. Na admissão não havia evidências de má absorção, hepatopatia ou exposição a warfarin, nem história familiar de coagulopatias. Os exames mostraram: FII 24%, FVII 36%, FIX 40%, FX 28% (referência 50-150%), pesquisa de inibidor negativa, hipoplasia das falanges distais dos segundos, terceiros e quartos quirodáctilos à radiografia. Diante de queixa de hipoaúscua, avaliação otorrinolaringológica demonstrou perda auditiva condutiva. Foi iniciada reposição de vitamina K por via oral, 10 mg três vezes por semana. Não houve mais manifestações hemorrágicas desde então. Exames de controle: TAP 55%, RNI 1,3 e TTPa 30/30. **Discussão:** A VKCFD foi descrita em 1966. É causada por mutações nos genes da gama glutamyl carboxilase ou do complexo vitamina K2,3-epóxi-redutase. Essas proteínas são necessárias para a gama carboxilação, uma modificação pós-sintética que permite a função adequada dos fatores de coagulação. As anormalidades esqueléticas (ossificação irregular, hipoplasia nasal e digital distal, perda auditiva e osteoporose) são resultado da carboxilação defeituosa de proteínas da matriz óssea extracelular ou de interações da vitamina K com outros genes alvo nos osteoblastos. A gravidade das manifestações hemorrágicas é variável e depende da ingestão de vitamina K, do estado funcional da flora intestinal e da penetrância genética. Níveis reduzidos de vitamina K durante o uso de antimicrobianos podem levar a sangramentos. O tratamento inclui doses orais de vitamina K para profilaxia e uso episódico de plasma fresco. Complexo protrombínico pode constituir opção terapêutica. **Conclusão:** O relato traz à luz uma situação muito rara que é a VKCFD. O diagnóstico correto permite instituir profilaxia com vitamina K, que parece ser capaz de evitar os sangramentos.

561. A EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO CIENTÍFICO DAS COAGULOPATIAS

Mendes PS^a, Mendes RS^b, Paula NCS^b, Ribeiro RAM^c

^a Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

^c Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: Ao se familiarizar com outros tempos, outros conhecimentos, adquire-se o salutar hábito de olhar para os fatos com espírito crítico. Avaliam-se e questionam-se as diferenças que se apresentam, assim como as mudanças, positivas ou negativas, que a atualidade nos oferece. Este estudo nos permite também avaliar melhor a noção de progresso. Geralmente fazemos uma ideia muito elementar do progresso. É como se tudo já estivesse pronto da maneira que se apresenta nos dias atuais. Não nos damos conta de que muitas pessoas podem ter sofrido ou morrido para termos o avanço científico que temos hoje. Dessa forma buscamos, através de uma pesquisa bibliográfica, conhecer e valorizar os avanços no tratamento das coagulopatias através dos tempos. **Objetivo:** Compreender/conhecer/valorizar a evolução do conhecimento científico do tratamento das coagulopatias. **Metodologia:** Revisão bibliográfica da história do tratamento das coagulopatias. **Resultados:** 1828: Hopff; hemofilia: "amor ao sangue"; 1840: primeira transfusão de sangue, em Londres. Não havia ainda um tratamento específico, prática padrão; 1937: Patek e Taylor (Harvard) descobriram a globulina anti-hemofílica. Pavlosky (Buenos Aires) separou a hemofilia A e hemofilia B laboratorialmente. Teste feito com transferência do sangue de um hemofílico para outro. Fator corrigia o sangramento, comprovava que havia mais de um tipo de hemofilia; 1952: Rosemary Biggs et al. (Oxford) descobriram a falta do fator IX; 1960: surge a técnica de separação do fator VIII e de transformá-lo em pó, o que permite a produção de um concentrado de fator VIII humano; 1965: desenvolvimento da técnica de separação do plasma: uso para tratamento de hemofílicos. Judith Pool (EUA): procedimento de obtenção do "crioprecipitado"; 1966, EUA: primeiro concentrado de fator VIII; 1970-80: contaminação em grande escala da população hemofílica que dependia de constantes transfusões de sangue (Aids); 1970: surgem os concentrados purificados de fator VIII e IX, aparece pela primeira vez a terapia domiciliar. No Brasil o crio era o modelo de 1970/80; 1990: pesquisa em torno da engenharia genética. Primeiros estudos clínicos em humanos, com concentrado de fator re-

combinante com tecnologia de DNA. Introdução no mercado de concentrado de fator VIII e IX recombinantes. 2000/01: início do Programa de Dose Domiciliar e proibição do uso do crioprecipitado para tratamento da hemofilia no Brasil. Tratamento em domicílio e profilático. Anos atuais: produtos recombinantes se sofisticaram e foram usadas novas tecnologias na busca de atingir um maior nível de segurança e reduzir riscos de contaminação viral e escassez do produto. **Conclusão:** É importante lembrar que pouco se conhecia sobre as coagulopatias, que impactavam a qualidade e o tempo de vida dos pacientes. Nos nossos dias, a situação de uma criança que nasce com hemofilia é muito diferente. Os grandes avanços que ocorreram nos campos científico e tecnológico produziram tratamentos mais seguros e eficazes e algumas autoridades nessa matéria acreditam que a cura poderá ser uma realidade muito em breve. Outros cientistas alertam para os obstáculos que terão de ser transpostos e apontam para um outro patamar, ligado à transformação das hemofílias graves em moderadas e no alargamento da semivida dos fatores de coagulação.

562. RESISTÊNCIA AO WARFARIN EM PACIENTE COM TROMBOFILIA HEREDITÁRIA E TROMBOSES DE REPETIÇÃO

Ferreira AA, Scharff IC, Moura MA, Maia VCS, Vivas YAV, Magalhães APS, Oliveira VF, Mota MA

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A resposta ao warfarin é determinada por fatores hereditários ou adquiridos, com ampla variabilidade individual. A atividade anticoagulante do medicamento é afetada pela adesão do paciente ao tratamento, pela ingestão de vitamina K, por interações com outras drogas, por síndromes desabsortivas ou por alterações no metabolismo ligadas a polimorfismos genéticos (VKORC1 e CYP2C9). **Objetivo:** Descrever o caso de uma paciente com resistência clínica ao warfarin e trombofilia hereditária. **Relato de caso:** Mulher de 41 anos, sedentária, sem comorbidades com exceção do tabagismo (28 anos/maço) e do sobrepeso (IMC 28), apresentou o primeiro episódio de trombose venosa profunda (TVP) em membro inferior direito e tromboembolismo pulmonar (TEP) aos 19 anos, enquanto fazia uso de anticoncepcional oral. Havia rica história familiar de eventos trombóticos: mãe com várias TVPs em membros inferiores (MMII) e irmão com trombose de veia porta e TEP. A pesquisa de trombofilia hereditária demonstrou deficiência de proteína S funcional (21%, referência 60-140%). Iniciou uso de warfarin, suspendeu o anticoncepcional e nos anos seguintes houve outras quatro TVPs em MMII, três espontâneas, a despeito do uso contínuo de anticoagulante. Relata que sempre houve dificuldade de atingir níveis terapêuticos controlados pelo RNI. Aos 35 anos, foi submetida à implantação de filtro de veia cava. Apresentou mais três TVPs em MMII, uma tromboflebite superficial em membro superior e duas tromboes hemorroidárias. Após nova TVP/TEP o warfarin foi substituído por rivaroxabana, porém a paciente preferiu retornar ao warfarin quando em poucas semanas apresentou TVP em membro inferior contralateral ao do último evento. Depois do quinto episódio de TEP (este submaciço e com necessidade de terapia intensiva), a paciente deu entrada em nosso serviço e, ainda hospitalizada, recebeu warfarin com observação direta pela enfermagem da ingestão da medicação e dieta restrita quanto à vitamina K. Foram necessários 280 mg/sem para se atingirem níveis terapêuticos (RNI > 2), caracterizou-se a resistência clínica ao warfarin. Diante da ausência de consenso, optou-se por substituir o anticoagulante oral por enoxiparina subcutânea por tempo indeterminado. Na última consulta a paciente havia ganhado peso e voltado a fumar. Apresentava novo episódio de TVP extensa em membro inferior esquerdo. **Discussão:** A resistência genética ao warfarin é rara, com incidência inferior a 0,1% em estudos internacionais. É definida como a incapacidade de se atingir a faixa terapêutica de RNI com doses de até 105 mg por semana, após terem sido excluídas a má adesão ao tratamento, a má absorção, a ingestão excessiva de vitamina K e as interações medicamentosas. Não há consenso se os indivíduos com resistência ao warfarin devem receber doses progressivamente mais altas, na tentativa de manter RNI na faixa terapêutica, ou se a substituição por novos anticoagulantes deve ser tentada. Outras medidas como a perda de peso e a cessação do tabagismo também são necessárias para o tratamento adequado desses pacientes. **Conclusão:** Este relato chama a atenção para a dificuldade de manejo da anticoagulação em pacientes com resistência ao warfarin. Por se tratar de condição rara, faltam diretrizes sobre a melhor opção terapêutica nessa situação.

563. RESULTADOS POSITIVOS DA HIDROTERAPIA EM USUÁRIOS COM COAGULOPATIAS

Savedra ICB^a, Kaminski EL^{a,b}, Feijó AM^a, Dias F^b, Kront B^b, Luz VB^b, Peter MM^b, Ribeiro GC^b, Silva JA^b

^a Hemocentro Regional de Pelotas (HEMOPEL), Pelotas, RS, Brasil

^b Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Pelotas, RS, Brasil

Objetivo: Apresentar os resultados positivos da aplicação da hidroterapia em usuários com coagulopatias. **Material e métodos:** O HemoPel é referência para a região sul do Rio Grande do Sul no atendimento a usuários com coagulopatias, porém não tem piscina para hidroterapia. Assim, fez-se uma parceria entre esse serviço e a Faculdade de Fisioterapia da UCPel para o desenvolvimento do Projeto de Extensão de Hidroterapia Aplicada às Coagulopatias, com o objetivo de promover conhecimento aos estudantes pela aproximação com uma nova área de atuação fisioterapêutica e acarretar benefícios aos usuários, melhorar o atendimento à sua doença e poder influenciar positivamente na sua qualidade de vida. No segundo semestre de 2014, durante a hidroterapia, foram atendidos em torno de sete usuários, foram avaliados dois adultos por meio da escala da dor (Escala Visual Analógica [EVA]), goniometria para avaliação da amplitude de movimento (ADM) e perimetria de articulações acometidas, com vistas a conhecer os resultados do tratamento. Esses instrumentos foram aplicados antes e após dez sessões de hidroterapia. **Resultados:** Em relação à goniometria, a articulação do punho apresentou 20° de aumento de ADM em flexão e 15-30° em extensão; no desvio ulnar e radial 5-7°; e na articulação do joelho 5-20° em flexão. Quanto à perimetria, houve diminuição de 2 cm na articulação do punho e 1-2 cm na articulação do joelho. Na aplicação da EVA, os usuários relataram dor na articulação do punho ao início de seis de dez sessões, variou de leve a moderada (1-6 pontos) e no fim passou para nenhuma (0 ponto). Já na articulação do joelho referiram dor leve (1-3 pontos) no início de nove de dez sessões, reduzida no fim para nenhuma (0 ponto) ou muito leve (1 ponto). **Discussão:** A hidroterapia é uma modalidade de fisioterapia que usa os efeitos da água aquecida em piscina terapêutica para recuperar a função em pessoas com comprometimento osteomuscular. O calor da água a 33 °C e a diminuição do peso sobre as articulações pela imersão propiciam relaxamento muscular, permitem movimentos sem dores articulares e musculares, como relatado pelos usuários na aplicação da EVA. Destarte, a hidroterapia é um importante recurso para a reabilitação física de usuários com coagulopatias, principalmente aqueles com hemofilia, que apresentam hemartroses e hematomas intramusculares responsáveis por complicações musculoesqueléticas como hipotrofias musculares e artropatia hemofílica (degeneração articular que gera dor, deformidades articulares e impotência funcional grave). Na avaliação desses usuários, identificou-se melhoria relacionada às amplitudes articulares e à dor no decorrer das sessões de hidroterapia, confirmou-se sua eficácia. **Conclusão:** A hidroterapia auxilia no tratamento dos usuários com coagulopatias, gera alívio da dor, aumento das ADMs articulares e diminuição do volume articular. Destaca-se que as propriedades físicas da água facilitam a execução das técnicas de fisioterapia que no solo são consideradas difíceis de executar. Ademais, os fatores psicológicos foram associados, pois o trabalho grupal gera afetividade, contribui para a adesão ao tratamento e a diminuição da dor. Portanto, conhecer os resultados positivos da hidroterapia nesses usuários é importante, já que, frequentemente, esse tipo de tratamento não está presente nos serviços de referência para coagulopatias.

564. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PORTADORES DE HEMOFILIA A ATENDIDOS NO HEMOCENTRO COORDENADOR DE SERGIPE

Teles WS^a, Menezes AN^b, Silva APBP^a, Vivas WLP^a, Santos CND^b, Santana JVF^a, Pádua PD^a, Santos RDL^b, Santos CAD^a

^a Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

^b Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: A hemofilia A é uma doença hemorrágica congênita e genética caracterizada pela deficiência do fator VIII, o qual é uma proteína plasmática responsável pela coagulação. **Objetivos:** Avaliar o perfil epidemiológico e diagnóstico diferencial da hemofilia A em pacientes atendidos no Hemocentro. **Material e métodos:** A pesquisa foi feita no ambulatório e setor de transfusão do Hemocentro Coordenador de Sergipe (Hemose) de janeiro de 2015 a dezembro de 2016. Foram usados os prontuários dos

pacientes portadores de hemofilia A, obtidos por meios de históricos disponíveis em arquivos do setor ambulatorial, foram analisadas variáveis epidemiológicas, tais como gênero, idade, localização, queixas relatadas e locais acometidos, pacientes que fizeram o uso da Dose Domiciliar de Urgência (DDU). Os dados foram organizados e analisados no Microsoft Excel 2016 e tabulados em frequência absoluta e relativa. **Resultados:** Foram pesquisados 113 pacientes portadores de coagulopatias no fator VIII (hemofilia A) atendidos no Hemose, 108 do sexo masculino (95,6%) e cinco do feminino (4,4%), com maior prevalência (43%) entre 16 e 30 anos, idade mínima de dois anos (1%) e máxima de 65 (1%). De acordo com a pesquisa desenvolvida, 44 (39%) dos portadores de hemofilia A residem na área urbana de Aracaju, 36 (31%) em cidades de Sergipe e 33 (30%) em outros estados. Além do mais, com base nas manifestações clínicas, a hemartrose (18,95%) corresponde a uma maior prevalência de queixas e o joelho (27,19%) é o principal local com acometimento. Dor (16,99%) se destaca em segundo lugar, é o sintoma com um alto índice de prevalência entre os pacientes hemofílicos e o tornozelo (9,65%) é o segundo maior acometimento. Edema (12,42%), hematoma (12,42%), sangramento (11,11%) se destacaram também entre os sintomas nos pacientes com a coagulopatia. Houve pacientes que não apresentaram sintomas (18,30%) e sem acometimentos relatados (31,58%), os quais estão relacionados com o uso da Dose Domiciliar de Urgência (DDU). **Discussão:** Na pesquisa foi verificado que a hemofilia A acomete indivíduos do sexo masculino, devido à presença de um cromossomo X (XhY), visto que é o cromossomo responsável pela hereditariedade da coagulopatia. Em geral a hemofilia é detectada em crianças logo nos primeiros anos de vida, através das manifestações clínicas como manchas roxas pelo corpo conhecidas como equimoses que se tornam mais frequentes quando a criança começa a andar e a cair. A hemartrose, hemorragias intra-articulares que causam dor, edema, hematoma e sangramento, é a principal apresentação clínica da hemofilia A. A articulação com maior envolvimento são o joelho e o tornozelo, devido a um vasto suporte de carga ou solicitação dessa articulação, leva a um derrame sanguíneo que vai distender e pressionar a cápsula articular, causar dor e uma resposta inflamatória da membrana sinovial. **Conclusão:** Os estudos mostraram que a cada ano surgem novos casos de hemofilia e com isso a importância e a necessidade da implantação de políticas públicas e investimentos do governo federal na obtenção de novas doses de fatores de coagulação, para garantir que o indivíduo com coagulopatia tenha acesso ao tratamento.

565. PERFIL CLÍNICO-FUNCIONAL DOS PORTADORES DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND ATENDIDOS EM UM BANCO DE SANGUE NO ESTADO DE SERGIPE

Teles WS^a, Menezes AN^a, Araújo ECP^b, Vivas WLP^a, Silva APBP^a, Santana JVF^a, Santos CAD^a

^a Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

^b Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: A doença de Von Willebrand (DVW) é caracterizada por um distúrbio hemorrágico hereditário autossômico, no qual ocorre uma anormalidade no fator de Von Willebrand (fator VW) resultante de mutações no gene que codifica. **Objetivo:** Avaliar o perfil epidemiológico e diagnóstico diferencial da DVW em pacientes atendidos no Hemocentro. **Material e métodos:** A pesquisa foi feita no ambulatório e setor de transfusão do Centro de Hemoterapia de Sergipe (Hemose), de janeiro de 2015 a dezembro de 2016. Foram usados os prontuários dos pacientes portadores de DVW, obtidos por meios de históricos disponíveis em arquivos do setor ambulatorial, analisaram-se variáveis epidemiológicas tais como gênero, idade, localização, queixa relatada e locais acometidos, pacientes que fizeram o uso da Dose Domiciliar de Urgência (DDU). Os dados foram organizados e analisados no Microsoft Excel 2016 e tabulados em frequência absoluta e relativa. **Resultados:** Foram pesquisados 110 pacientes portadores da DVW atendidos no Hemose, 25,4% (28) do sexo masculino, 74,5% (82) do feminino, entre 16 e 35 anos (44%, 48), idade mínima três e máxima 58. De acordo com a pesquisa, 48% (53) dos portadores de DVW residem na área urbana de Aracaju, em seguida ficou Itabaiana, com 6% (sete) dos casos. Destacaram-se também Estância, Itabaianinha e Nossa Senhora do Socorro, com quatro indivíduos (4%) em cada município. Os demais residem em outras cidades de Sergipe e também em outros estados do Brasil, total de 38 (34%) pacientes. No entanto, de acordo com as manifestações clínicas, o sangramento foi de 18,46% (20), a região retal, pé e pele, quatro (4,25%), apresentaram as mesmas manifestações. Em relação à queixa e a aco-

metimentos, a maior prevalência, em ordem decrescente, foi dor 6,15% (seis) e equimoses 4,61% (cinco), seguidas de outros sintomas. **Discussão:** A DVW afeta os indivíduos de ambos os sexos, porém, devido ao período menstrual sofrido pelas mulheres, é mais diagnosticada no sexo feminino. A maioria dos portadores, quando tratada corretamente, apresenta condições assintomáticas; porém, quando não há ocorrência de tratamento, fica evidente o aparecimento de sangramento, a queixa mais relatada entre os portadores de DVW, e acometimentos em áreas retal e epitelial. Além do mais, é comum o aparecimento de dores e equimoses. **Conclusão:** Os estudos mostraram que a DVW é a coagulopatia mais comum na população, porém, quando tratada, chega a apresentar riscos mínimos ou até nulos, evidencia a importância e a necessidade da implantação de políticas públicas e investimentos do governo federal na obtenção de novas doses de fatores de coagulação, para garantir que o indivíduo com coagulopatia tenha acesso ao tratamento.

566. CHALLENGES IN THE TREATMENT OF ACQUIRED HEMOPHILIA A IN A PATIENT WITH HIV INFECTION IN BRAZIL: CASE REPORT

Brandão ACB^a, Stefanello B^b

^a Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

^b Complexo Hospital de Clínicas (CHC), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

Introduction: Acquired hemophilia A (AHA) is a rare autoimmune disorder caused by autoantibodies that inhibit the function of factor VIII (FVIII). Although approximately 50% of the cases are associated with other clinical conditions, the association with HIV infection is not well established, and management can be challenging. **Case report:** A 61-year-old female was referred to hematology in 21 February 2016 due to a one-month complaint of easy-bruising, epistaxis and an unexplained prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT 88,4s, ratio 3.08). The patient was diagnosed with HIV infection in 2012 and was under regular antiretroviral treatment (ART) with CD4 count > 500 and viral load undetectable. There was no history of bleeding in previous hemostatic challenges and no family history of abnormal bleeding. Physical examination was remarkable for an extensive ecchymosis on the face, neck, trunk and right arm. CBC showed only macrocytic anemia (hemoglobin 10,3 g/dL and MCV 114 fL). Hepatitis B and C serologies were negative. Prothrombin time and fibrinogen were within normal range. An aPTT mixing study with normal plasma was performed and it showed no correction. Further testing showed a low FVIII activity (< 0.01 IU/mL, chromogenic method) and a very high titer-specific FVIII inhibitor (> 500 Bethesda Units-BU). Lupus anticoagulant was absent. The diagnosis of AHA was made and immunosuppressive therapy with prednisone and cyclophosphamide 1 mg/kg per day was started. After two weeks, the patient showed pain and swelling in the right calf with functional impairment, with reduced right popliteal and dorsalis pedis pulse at physical examination and a large ecchymosis in popliteal fossa with decreased range of motion. Computed tomography showed a diffuse intramuscular hematoma and an arterial Doppler ultrasound showed no signal of arterial occlusion. A diagnosis of intramuscular bleeding was made, and a single dose of APCC (Feiba®) 18 IU/kg IV was administered. Additional treatment with any bypassing agent was not authorized by the Brazilian Health Ministry. The patient showed gradual functional improvement of the leg and had no additional bleeding episodes. Six months after immunosuppressive therapy, the eradication of the inhibitor was achieved with normalization of FVIII levels, and the medication was tapered over three months. In February 2017, three months after discontinuation, a relapse was diagnosed, with FVIII inhibitor titer of 1,2 BU but without bleeding symptoms. Prednisone and cyclophosphamide were reintroduced. In May 2017, the specific FVIII inhibitor had decreased to 0,6 BU and FVIII activity was still over 50%. **Discussion:** The causal relation of HIV infection and AHA remains unclear, and this association imposes many challenges regarding the choice and duration of immunosuppressive therapy, monitoring toxicities, assessing the ideal dose and thrombotic risk when using bypassing agents, reviewing ART for possible drug-related autoimmune phenomena or additional toxicity. Our patient had a good response to the combined regimen, with no significant side-effects, but relapsed shortly after discontinuation, requiring a longer course of cyclophosphamide. ART was continued. The bleeding episode treatment could be optimized with higher doses of bypassing agent.

567. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA HEMOFILIA E DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DOS INIBIDORES DOS PACIENTES ATENDIDOS NO HEMOCENTRO COORDENADOR DO ESTADO DE SERGIPE

Teles WS^a, Marinho LAH^a, Menezes AN^b, Silva APBP^b, Aquino FM^a, Santos CND^b, Santana JVF^b

^a Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), Aracaju, SE, Brasil

^b Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

Introdução: A hemofilia é caracterizada como um distúrbio genético e hereditário que afeta a coagulação do sangue devido à baixa atividade do fator VIII ou fator IX. Indivíduos com deficiência de atividade do fator VIII têm hemofilia A, enquanto aqueles que apresentam a deficiência de atividade do fator IX têm hemofilia B. O desenvolvimento de inibidores é uma das complicações consideráveis da hemofilia. Cerca de 5% a 30% dos pacientes com hemofilia A desenvolvem inibidores, anticorpos da classe IgG contra o fator VIII; já nos hemofílicos B, a incidência de inibidores de fator IX é mais baixa, cerca de 3%. Geralmente, os pacientes mais afetados pelos inibidores são aqueles acometidos por hemofilia grave. **Objetivo:** Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes com hemofilia congênita e inibidor no Hemocentro Coordenador do Estado de Sergipe. **Metodologia:** Esta pesquisa foi feita através dos relatórios mensais do laboratório de qualidade e apoio as doenças hemorrágicas de 11 de novembro de 2012 a 14 de fevereiro de 2017. Para o diagnóstico das coagulopatias foi usado o plasma citrato no método turbo densitométrico. **Resultados:** A pesquisa foi feita com 34 pacientes hemofílicos assistidos no ambulatório do hemocentro coordenador. Desses, todos eram do sexo masculino, 97,1% (33) são portadores de hemofilia do tipo A e 2,9% (um) hemofilia do tipo B. Em relação à faixa etária a média foi de 21,05 anos (dois a 57). Quanto à localização, 35,3 (12) residem na Grande Aracaju, de Aquidabã e Simão Dias são 8,8% (três) indivíduos em cada município. Quando ao diagnóstico das coagulopatias, 35,3% apresentaram TTPA (tempo de tromboplastina parcialmente ativada) maior do que 101s, o que ultrapassa o valor de referência, que é entre 30 e 40s. No que diz respeito ao surgimento de inibidores, 20,6% (sete) desenvolveram inibidores. Ao ser feita a incubação do plasma citrado, 57,14% (quatro) amostras indicaram TTPA superior a 101s. **Discussão:** Algumas opções terapêuticas foram desenvolvidas para diminuir as complicações que surgem na presença de inibidores, por exemplo o uso de concentrado de complexo protrombínico (PCCs) ou concentrado de complexo protrombínico ativado (APCCs), que podem estimular a formação de um coágulo e cessar a hemorragia, superar o requerimento do FVIII. Porém, esse tipo de terapia apresenta algumas limitações, pode causar excesso de coagulação. **Conclusão:** Espera-se que este estudo possa vir a produzir impactos positivos para o desenvolvimento de novos estudos, contribua para a segurança e a qualidade da assistência nas instituições que fazem o diagnóstico e o tratamento das coagulopatias hereditárias e agregue novos conhecimentos aos profissionais de saúde que atuam nessa área.

568. USO DO FATOR RECOMBINANTE VIIA EM HEMOFILIA A E INIBIDOR DO FATOR VIII EM ALTOS TÍTULOS: RELATO DE CASO

Figueiredo SSLV^{a,b}, Etto LY^{a,b}, Freire VMM^b, Marinho RF^b, Negri CO^b, Silva LPP^b, Lima DPA^b, Fernandes HA^c

^a Hemocentro da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB), João Pessoa, PB, Brasil

^c Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Caruaru, PE, Brasil

Introdução: A hemofilia A é um distúrbio hemorrágico decorrente da atividade muito baixa do fator VIII (FVIII). Ela está ligada ao cromossomo X, pois os genes que codificam a síntese do FVIII localizam-se no seu braço longo. A incidência gira em torno de um a cada 10 mil nascidos do sexo masculino. Quanto ao quadro clínico, há hemorragias recorrentes, principalmente hemartroses e hematomas, são também comuns hemorragias internas em vários sítios teciduais, a exemplo daquelas localizadas no sistema nervoso central, consideradas os casos mais graves. Os indivíduos afetados podem apresentar formas severas (níveis plasmáticos do fator de 1% ou menos), moderadas (de 2% a 5%) ou leves (de 6% a 40%) da doença. A história familiar e a ocorrência de episódios hemorrágicos habituais são os principais dados para o diagnóstico, que é confirmado pelo teste de FVIII:C. A caracterização molecular não é

necessária para o diagnóstico da doença nem para o seu tratamento, mas é relevante para a identificação de portadores, ou em casos da doença sem história familiar. O tratamento se dá através de infusão do fator deficiente de forma profilática ou sob demanda. **Objetivo:** Relatar o uso do fator recombinante VIIa (rFVIIa) em paciente portadora de hemofilia A, com altos títulos de inibidor do FVIII, associada à síndrome de Melnick-Needles (SMN). **Metodologia:** Pesquisa de natureza qualitativa do tipo estudo de caso. **Relato de caso:** M.D.A.S., sexo feminino, 24 anos, branca, portadora da SMN e de nanismo, diagnosticada desde os seis anos, deu entrada no Hemocentro de João Pessoa (PB), em 2010, encaminhada do setor de genética do HULW por apresentar alterações da hemostasia secundária e manifestações hemorrágicas recorrentes, como hemartroses e hematomas, associadas no nível funcional de FVIII de 10,2%. Foi administrado, então, FVIII no serviço. Durante o acompanhamento, apresentou episódio de sangramento contínuo refratário ao FVIII, que cessou apenas com a administração de plaquetas. Em 2014, as titulações indicaram FVIII 0,3%, fator IX (FIX) 7% e inibidor do FVIII com 1024 UB/mL, foi prescrito o rFVIIa de forma regular. Em 2015, uma nova dosagem mostrou FVIII 0,45%, FIX 0,6% e inibidor do FVIII com 819,2 UB/mL. Dessa forma, continuou-se o tratamento com rFVIIa nas manifestações hemorrágicas. Na atualidade, a paciente se apresentou com hemartroses de repetição em diversas articulações, foi prescrito o uso de rFVIIa 9 mg EV, que resultou no controle dos sintomas hemorrágicos. Contudo, apresenta certa dificuldade para deambular, está submetida a tratamento de fisioterapia no Hemocentro. **Discussão:** O rFVIIa é uma proteína produzida por engenharia genética, com estrutura semelhante à do fator VII. É usado para a profilaxia e o tratamento de episódios de sangramento em pacientes com hemofilia A ou B e inibidores do FVIII e do FIX. Sua ação se baseia na ativação direta do fator X, resulta em formação independente de trombina no local da lesão e contribui para a formação de coágulo estável de fibrina sem a ação dos FVIII e FIX. Em relação à SMN, não foi evidenciada na literatura uma correlação com a patologia hematológica da paciente. **Conclusão:** No presente trabalho, o uso do rFVIIa mostrou-se eficaz na cessação dos episódios hemorrágicos.

569. BARREIRAS PARA ADESAO AO TRATAMENTO PROFILÁTICO: RESULTADOS DE UMA ABORDAGEM INOVADORA

Guedes VG^{a,b}, Vidal EIO^b, Corrente JE^b, Albano AC^b, Franca ACCV^a

^a Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução: Há um amplo consenso de que o tratamento ideal para a hemofilia é a profilaxia através da infusão endovenosa regular dos fatores anti-hemofílicos (FAH). Todavia, o tratamento profilático é intensivo e exige dedicação ao longo da vida, a adesão a esse regime é um fator crucial para prevenir sangramentos e o desenvolvimento de incapacidade funcional. **Objetivo:** Frente à grande lacuna de conhecimento quanto às barreiras para a adesão à profilaxia na hemofilia em países de renda baixa e média, avaliar tais barreiras sob a perspectiva dos pacientes hemofílicos em dois centros de tratamento em hemofilia (CTH) no Brasil. **Material e métodos:** Estudo transversal conduzido entre agosto de 2015 e janeiro de 2016 em dois CTH do centro-oeste do estado de São Paulo. A percepção dos hemofílicos quanto às barreiras para adesão à profilaxia foi investigada com duas abordagens complementares. Em um primeiro momento os pacientes eram perguntados através de entrevista semiestruturada sobre os elementos que dificultavam sua adesão à profilaxia. Em seguida eram perguntados sobre quais elementos acreditavam dificultar a adesão dos outros hemofílicos em geral. Tal abordagem pretendia ampliar as possibilidades de resposta dos pacientes através da redução da interferência de fatores como o medo de reprovação social, na medida em que o paciente não falaria de si mesmo, mas do que ele pensava dos outros. **Resultados:** De 31 pacientes elegíveis, 29 aceitaram participar na pesquisa. A idade média foi de 21,4 anos (DP: 14,1 anos) e o tempo médio em uso de profilaxia foi de 2,6 anos (DP: 0,95 ano). A barreira para a adesão apontada mais frequentemente foi a falta de compreensão quanto à lógica da profilaxia enquanto tratamento na ausência de situações de risco para sangramento. Entre as barreiras relatadas merecem destaque o medo de que possa haver descontinuidade no fornecimento dos FAH – o que leva ao desejo de “economizar” FAH para uso em episódios de sangra-

mento –, a crença de que a ingestão de bebida alcoólica contraindica seu uso e uma série de questões organizacionais do sistema de saúde, como a dificuldade de transporte aos CTH. Enquanto a abordagem autorreferida sobre as barreiras para a adesão gerou 50 relatos, a mesma questão direcionada à percepção sobre os outros hemofílicos em geral foi capaz de evocar 78 relatos. **Discussão:** Os resultados encontrados são congruentes com a literatura internacional ao revelar que a incompreensão da lógica da profilaxia representa uma das barreiras mais frequentes à adesão. Por outro lado, foram constatadas barreiras não previamente relatadas na literatura, tais como o medo da falta de FAH e a crença de que o uso de FAH é incompatível com o consumo de bebida alcoólica. Finalmente, os relatos obtidos ofereceram insights sobre componentes da assistência aos hemofílicos no SUS que poderiam se beneficiar de reconsideração, como a dispensação de FAH centralizada nos CTH e as dificuldades de transporte. **Conclusão:** Os resultados obtidos apontam elementos para possíveis intervenções futuras com o intuito de melhorar a adesão à terapia profilática na hemofilia no Brasil. Perguntar acerca da percepção dos pacientes sobre os outros hemofílicos em geral pode ampliar as perspectivas quanto às barreiras para a adesão à profilaxia na hemofilia.

570. MUTAÇÕES NO GENE MYH9: UM CASO DE ANOMALIA DE MAY-HEGGLIN

Junior VRS^{a,b,c}, Correia MCB^{a,b,d}, Vanderlei AM^d, Mariano ARP^{a,b}, Santos DF^d, Souza BA^{a,b}, Reis RTQ^{a,b}, Gomes MCMF^{a,b}, Malta YS^{a,b}, Costa MFH^{a,b}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Sociedade de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A anomalia de May-Hegglin, juntamente com a síndrome de Sebastian, a síndrome de Fechtner e a síndrome de Epstein, é um distúrbio genético autossômico dominantes que envolve mutações no gene MYH9 que codificam a IIA de cadeia pesada de miosina não muscular (NMMHC-IIA). **Objetivo:** Apresentar um caso raro de anomalia de May-Hegglin e destacar a importância do diagnóstico diferencial diante de um paciente com trombocitopenia. **Material e métodos:** Revisão de registros médicos e literatura. **Descrição do caso:** Sexo feminino, 18 anos, acompanhada no Hemocentro de Pernambuco (Hemope) desde os três anos devido a quadros de sangramentos nasais secundários a quadros virais, sangramento vaginal e gengival, equimoses secundárias a traumas e celulite periorbitária. Tem história familiar semelhante. Durante muito tempo foi acompanhada com diagnóstico de plaquetopenia familiar, tratada com prednisona, apresentava alguma elevação no volume plaquetário e foi então rastreada com exames para acompanhar a evolução do quadro. Outras hipóteses diagnósticas, como púrpura imune, tromboastenia de Glanzmann, doença de von Willebrand, anemia de Fanconi e síndrome de Bernard Soulier, foram aventadas. O mielograma evidenciou medula hiperplásica com linhagem eritrocítica hipocelular e hiperplasia megacariocítica. Presença de macroplaquetas e plaquetopenia em sangue periférico; teste de agregação plaquetária mostrou padrão hipoadesante com ADP e ristocetina, porém, prejudicada a análise pela plaquetopenia; teste de Ivy alargado, dosagem do fator de von Willebrand (FvW), cofator de ristocetina normais e sorologias virais não reagentes. Durante o acompanhamento ambulatorial, foi solicitado um hemograma com análise de lâmina do sangue periférico, no qual foi possível constatar a presença de inclusões citoplasmáticas basofílicas em neutrófilos (corpúsculos de Döhle), que, juntamente com o quadro de plaquetopenia importante e a presença de macroplaquetas pelo mielograma, foi útil para a conclusão do diagnóstico de anomalia de May Hegglin. **Discussão:** As desordens relacionadas ao MYH9 estão associadas a macrotrombocitopenias, inclusões citoplasmáticas basofílicas de leucócitos (corpos de Döhle) no sangue periférico e características clínicas variáveis da perda auditiva neurossensorial, catarata e insuficiência renal. A maioria dos indivíduos com a anomalia de May-Hegglin é assintomática e, paradoxalmente, apesar de baixas contagens de plaquetas, não apresenta risco aumentado de hemorragia, devido à função plaquetária ser preservada. Os corpúsculos de Döhle característicos são identificados no citoplasma dos granulócitos em 42% a 84% dos pacientes. **Conclusão:** Este caso enfatiza a importância da história e uma revisão do esfregaço periférico quando plaquetas

anormalmente grandes fornecem leituras falsas em contadores de células automatizadas.

571. VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTO PARA CONSULTA DE ENFERMAGEM AO HEMOFÍLICO (HEMOPE)

Sangi IAF^{a,b}, Lima FM^a, Costa NCM^b, Costa IM^b, Silva TF^a, Amaral CLBD^{a,b}, Farias ACDN^{a,b}, Guimaraes TMR^{a,b}

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

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma coagulopatia hereditária recessiva ligada ao cromossomo X, causada pela deficiência ou disfunção das glicoproteínas plasmáticas denominadas fator VIII, na hemofilia A, ou fator IX, na hemofilia B. O Brasil tem a terceira população mundial de hemofílicos (n = 11.495), fica atrás apenas da Índia e dos Estados Unidos. O estado de Pernambuco tem a quinta população de hemofílicos do país (n = 733). O Ministério da Saúde evidencia a importância da abordagem multiprofissional ao hemofílico, com ações que modifiquem atuações no acompanhamento, comportamento e prognóstico, sob a perspectiva de promoção da saúde e melhoria da qualidade de vida do paciente. Nesse contexto, a consulta de enfermagem (CE) ao hemofílico está preconizada no manual de hemofilia, como parte fundamental do atendimento ao paciente, é considerada uma estratégia tecnológica de cuidado em saúde importante e resolutive, respaldada por lei, privativa do enfermeiro e que oferece inúmeras vantagens na assistência prestada, principalmente para adesão do hemofílico ao programa com acompanhamento frequente, facilita a promoção da saúde, o diagnóstico de enfermagem e o tratamento precoce, além da prevenção de situações evitáveis. **Objetivo:** Construir, validar e implantar um instrumento para consulta de enfermagem ao hemofílico no Ambulatório de Coagulopatias do Hemope. **Material e métodos:** Estudo metodológico, transversal e de abordagem qualitativa, aprovado pelo Parecer CEP-Hemope nº. 1.863.411 e CAAE 61155316.5.0000.5195. O estudo foi feito de 12/2016 a 08/2017 e consistiu das seguintes etapas: 1) Identificação dos indicadores empíricos (variáveis sociais, demográficas e clínicas) dos hemofílicos a partir da observação sistemática e aleatória de 1.800 CE, feita no ambulatório de coagulopatias da instituição; 2) Elaboração do instrumento; 3) Análise do instrumento por equipe multiprofissional de 12 especialistas em hematologia que trabalham no ambulatório e, posteriormente, análise por 25 enfermeiros juizes, com experiência no atendimento de hemofílicos, por meio da técnica Delphi para validação de conteúdo; 4) Análise do instrumento por seis enfermeiras referências em hemofilia do país; 5) Revisão ortográfica, linguística e semântica por três professoras de português; 6) Aplicação de teste piloto do instrumento para uma amostra de 30 hemofílicos; a etapa final está sendo feita e consiste na aplicação do teste alfa de Cronbach com o objetivo de verificar a confiabilidade do instrumento. **Resultados:** A versão final do questionário foi composta das seguintes partes: 1) Dados gerais; 2) Hábitos; 3) Alergias; 4) Tratamento; 5) Pesquisa de inibidor; 6) Eventos hemorrágicos; 7) Mobilidade; 8) Procedimentos invasivos; 9) Sorologias; 10) Atividades sociais; 11) Grau de independência; 12) Queixas; 13) Em acompanhamento multiprofissional; 14) Conferência e avaliação do diário de infusão; 15) Exame físico, observações e orientações; 16) Encaminhamentos; 17) Imunotolerância. **Conclusão:** O instrumento elaborado e implantado no serviço demonstrou ser adequado à sistematização da consulta de enfermagem ao hemofílico com vistas ao trabalho do enfermeiro durante o atendimento e facilitar a identificação de problemas e as decisões a serem tomadas.

572. PERCEPÇÕES DE PACIENTES COM HEMOFILIA SOBRE O TRATAMENTO COM RADIOSSINOVIOORTESE (HEMOPE)

Martins AB^{a,b}, Silva ECB^{a,b}, Frazão LRB^{a,b}, Lima AM^{a,b}, Morais LX^b, Costa NCM^b, Guimarães TMR^{a,b}, Barros MBSC^a, Bushatsky M^a

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

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma coagulopatia hereditária causada pela deficiência ou disfunção das glicoproteínas plasmáticas denominadas fator VIII, na hemofilia A, ou fator IX, na hemofilia B, resulta no prolongamento do tempo de sangramento. O sangramento intra-articular ou

hemartrose é responsável por 80% dos episódios de sangramento nos hemofílicos; manifesta-se com dor, aumento de volume, calor local e perda funcional. O estágio final da hemartrose é a artropatia hemofílica, caracterizada pela perda da movimentação, as contraturas fixas em flexão e a intensa atrofia muscular. Com a progressão da lesão, ocorre sinovite intensa. A radiosinovioortese (RSO) é um tratamento que consiste na injeção intra-articular de fármacos radioativos, resulta na redução do volume da sinóvia hipertrofiada, evolui para fibrose e oclusão dos capilares da membrana sinovial e provoca redução da dor e do edema articular. **Objetivo:** Compreender a percepção dos pacientes portadores de hemofilia sobre o tratamento com radiosinovioortese. **Material e métodos:** Estudo descritivo de abordagem qualitativa, aprovado pelo CEP do HUOC, parecer 1.631.668, e CAAE, 54352016.1.3001.5195. O método usado foi a gravação de entrevistas semiestruturadas feitas com quatro pacientes hemofílicos atendidos no hospital do Hemope, submetidos a RSO no HUCFF-RJ, de agosto a outubro de 2016. As falas obtidas foram transcritas integralmente e agrupadas de acordo com a semelhança. Na avaliação empregou-se a técnica de análise de conteúdo de Bardin. A entrevista consistiu das seguintes perguntas: 1) Para você o que é RSO e por que ela foi indicada para seu tratamento? 2) A RSO trouxe algum tipo de melhoria para a sua vida? 3) Quais as facilidades e dificuldades encontradas no tratamento? **Resultados:** Todos participantes eram do sexo masculino, portadores de hemofilia do tipo A (grave ou moderada). Após análise dos conteúdos, identificamos os seguintes temas: 1) Entendimento sobre a RSO: os pacientes demonstraram ter conhecimento sobre sua doença, o motivo da indicação e do tratamento proposto. Verificamos que a equipe de saúde orientou sobre o procedimento e sobre os cuidados de enfermagem; 2) Consequências do tratamento: identificamos que a RSO provocou melhorias na qualidade de vida dos pacientes especialmente quanto à mobilidade; 3) Presteza da equipe e excelência do tratamento: verificamos estabelecimento de vínculo entre os profissionais-pacientes/parentes, com orientação sobre os procedimentos que possibilitaram aos pacientes compreender a terapêutica feita; 4) Dificuldades durante o tratamento: identificamos a escassez de profissionais capacitados para RSO, a burocracia para fazer cumprir as leis que lhes garantem assistência e a dificuldade de conseguir liberação do transporte aéreo. **Conclusão:** Os hemofílicos compreendem a importância do tratamento e relataram melhorias na qualidade de vida. Além disso, o compartilhamento de experiências contribuiu para a participação dos pacientes na busca de uma vivência mais tranquila. Vale salientar a importância de haver a descentralização dessa terapia para as demais regiões brasileiras para que a acessibilidade seja aprimorada.

573. ATIVIDADE DE COAGULAÇÃO SUPERIOR A 120% NO TEMPO DE PROTROMBINA DE GESTANTES FOI ASSOCIADA COM PRÉ-ECLÂPSIA E AUMENTO DO VOLUME PLAQUETÁRIO MÉDIO

Paniz C^{a,b}, Quinto BI^a, Bertinato JF^c, Carvalho JAM^{a,b}

^a Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

^b Laboratório de Análises Clínicas, Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

^c Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relacionar a atividade de coagulação superior a 120% no tempo de protrombina (TP) de gestantes com a presença de pré-eclâmpsia (PE) e/ou diabetes mellitus gestacional (DMG); e com o número de plaquetas e o volume plaquetário médio (VPM). **Metodologia:** Estudo retrospectivo no qual foram incluídas 45 gestantes que fizeram exame de TP de janeiro a fevereiro de 2016 no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário de Santa Maria (LAC/HUSM). Para o estudo foi selecionado o primeiro exame de TP de cada paciente com atividade de coagulação superior a 120%. Na rotina do LAC/HUSM os resultados de atividade de TP quando superiores a 120% são liberados como > 120%. Dessa forma, optamos por usar os valores de TP em segundos para as análises, uma vez que a atividade de coagulação deriva desse parâmetro, é inversamente proporcional. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (CAAE 69730317.0.0000.5346). **Resultados:** As gestantes incluídas apresentaram mediana de 27 anos (24-32,5) e idade gestacional de 36 semanas

(33-39). Entre as gestantes avaliadas, 27 (60%) apresentaram PE e três (6,7%) apresentaram DMG sem PE. Quando o grupo de gestantes foi estratificado de acordo com a presença ou ausência de PE, foi observado que o grupo PE apresentou menores valores de TP ($p = 0,027$) do que aquele sem PE. Não houve associação entre DMG e os valores de TP. Entretanto, os valores de TP foram correlacionados inversamente com os valores de proteinúria de 24h ($r = -0,456$, $p = 0,006$) e VPM ($r = -0,540$, $p < 0,001$) e correlacionados diretamente com a contagem de plaquetas ($r = 0,403$, $p = 0,006$). **Discussão:** A gestação é um período marcado por mudanças fisiológicas no organismo da mulher, inclui alterações na hemostasia que levam a um estado pró-coagulante. Embora fisiológico, esse estado pode tornar a gestante mais propensa a desenvolver eventos trombóticos, aumenta sua suscetibilidade à doença hipertensiva específica da gravidez e à trombose venosa profunda e o risco de aborto. Este é um dos poucos estudos que demonstraram associação entre a hipercoagulabilidade na gestação e PE, corroborou estudo prévio descrito na literatura. O fato de a maioria das gestantes investigadas apresentar PE pode explicar tanto o aumento da atividade no TP quanto a associação entre TP e VPM. Nas gestantes com PE, possivelmente ocorre um consumo de plaquetas devido a injúrias uterinas características dessa doença, com deposição de plaquetas e a ativação da coagulação. Com isso, há aumento compensatório da produção de plaquetas, que eleva o VPM, já que as plaquetas jovens apresentam um maior volume. Nossos achados corroboram os estudos descritos na literatura que sugerem que o aumento do VPM reflete aumento da ativação plaquetária, a qual pode originar os danos na circulação uteroplacentária. **Conclusão:** A maioria das gestantes com atividade de coagulação superior a 120% no TP atendidas no LAC/HUSM apresentou PE. Nas gestantes com PE, o TP em segundos foi menor (e a atividade de coagulação maior) e o VPM maior, o que demonstra maior ativação da coagulação. Mais estudos são necessários para confirmar os resultados encontrados, com a inclusão de maior número de gestantes com PE e de um grupo de gestantes saudáveis.

574. END OF TRIAL RESULTS FROM A LARGE MULTINATIONAL EXTENSION TRIAL (GUARDIAN2) USING TUROCTOCOG ALFA FOR PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF BLEEDING IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A

Fagundes GZZ^a, Ozelo MC^b, Lentz S^c, Janic D^d, Oldenburg J^e, Tiede A^f, Matysina I^g, Korsholm L^h, Zupancic-Salek S^{h,i}

^a Novo Nordisk Brasil, Brazil

^b IHTC Claudio L. P. Correa, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT Sangue), Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^c University of Iowa, Carver College of Medicine, Department of Internal Medicine, Iowa City, United States

^d University Children's Hospital, Medical Faculty, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

^e University Clinic Bonn, The Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine and the Haemophilia Centre, Bonn, Germany

^f Hannover Medical School (MHH), Hannover, Germany

^g Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

^h National Haemophilia Centre, University Hospital Centre Zagreb, Medical School University of Osijek, Zagreb, Croatia

ⁱ Medical School University of Zagreb, Department of Thrombosis and Haemostasis Division of Haematology, Department of Internal Medicine, Zagreb, Croatia

Background: Turoctocog alfa (NovoEight®), a recombinant factor VIII (rFVIII) product, has been approved by major regulatory authorities for the prophylaxis and treatment of bleeds in patients with hemophilia A. Guardian™ 2 was a large, multinational, extension trial of turoctocog alfa in pediatric and adult hemophilia A patients from 19 countries who were previously enrolled in the pivotal guardian™ 1 and guardian™ 3 trials, or who had completed pharmacokinetic trials. **Aim:** To assess the long-term safety and efficacy of turoctocog alfa for the prevention and treatment of bleeds. **Methods:** Previously treated patients, aged 1-70 years, with severe hemophilia A (FVIII activity $\leq 1\%$) without inhibitors, received prophylactic therapy with turoctocog alfa (20-50 IU/kg once every second day, 20-60 IU/kg three times weekly, or 40-60 IU/kg once every third day or twice weekly), with additional treatment for bleeding episodes. Treatment success was defined as a patient-reported, 'excellent' or 'good' hemostatic response. **Results:**

Data were included for more than six years from when the first patient was enrolled, and a total of 753 patient-years of turoctocog alfa treatment (mean total number of doses: 164 per patient-year for patients on prophylaxis; 55 per patient-year for patients treated on-demand). No FVIII inhibitors (≥ 0.6 Bethesda Units) were detected and no safety issues were identified. The overall estimated annualized bleeding rate (ABR) (Poisson estimated mean) for patients on prophylaxis was 2.44, and the median ABR was 1.37 (Poisson estimated mean ABR for spontaneous bleeds was 1.34). The overall success rate for treatment of bleeds during the preventative regimen was 89.8%; 88.2% of all bleeds were successfully treated with 1-2 injections of turoctocog alfa. **Conclusions:** The end-of-trial results of guardian™ 2 show data that support the long-term safety and efficacy of turoctocog alfa in the prophylaxis and treatment of bleeds in patients with severe hemophilia A.

References:

1. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™ 1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia*. 2013;19:691-7.
2. Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M, et al. Results from a large multinational clinical trial (guardian™ 3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia*. 2013;19:698-705.

575. BENEFIT OF EARLY TREATMENT WITH ROOM TEMPERATURE STABLE RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII (rFVIIa) IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS: SUBGROUP ANALYSIS FROM THE PROSPECTIVE, POST-AUTHORIZATION, NON-INTERVENTIONAL SMART-7STUDY

Fagundes GZZ^a, Benson G^b, Chambost H^c, Demartis F^d, Fegoun S^e, Cepo K^f, Sommer L^f, Kavakli K^g

^a Novo Nordisk Brasil, Brazil

^b Northern Ireland Haemophilia Comprehensive Care Centre, Belfast City Hospital, Belfast, United Kingdom

^c Hôpital de la Timone Centre Hémophiles, APHM and Aix Marseille University, Marseille, France

^d A.O.U.C. Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi – Agenzia per l'Emofilia, Firenze, Italy

^e Novo Nordisk Healthcare AG, Zurich, Switzerland

^f Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

^g Department of Hematology, Ege University Children's Hospital, Izmir, Turkey

Background: SMART-7™ (NCT01220141) was a prospective, post-authorization, single-arm, multinational, multi-center, non-interventional study investigating the safety and effectiveness of room temperature stable rFVIIa (NovoSeven®) in patients with hemophilia A or B with inhibitors in a real-world setting. Here, we present a subgroup analysis of the hemostatic response of bleeding episodes to treatment with rFVIIa. **Methods:** Study medication was not provided; use was at the discretion of the treating physician in accordance with the local label. Bleeding history was collected at the initiation visit. Information on bleeding episodes, including home treatment, was recorded in patient diaries during the study. Patients evaluated the status of bleeding episodes after treatment as 'bleed stopped', 'bleed slowed', or 'no change/worsened'. Overall bleed outcome was defined as the last given patient evaluation of the bleed. Patients were observed until they had achieved ≥ 25 exposure days, defined as any exposure to rFVIIa during one 24-hour period. **Results:** From November 2010 to March 2015, 51 patients were enrolled at 24 sites in 14 countries; 31 (60.8%) patients completed the study and 20 discontinued (11 of these due to global study discontinuation, a decision endorsed by the European Medicines Agency). Patients were aged 1.6-69.5 years (median 22.0 years) with a historical median bleeding rate of 1.0 episode per month. During the study, 48 patients experienced a total of 618 bleeding episodes: median number of bleeding episodes per patient was 10.5; median study duration per patient was 13.9 months. Sixty-three point four per cent of bleeding episodes occurred spontaneously and 31.2% were categorized as traumatic. Effectiveness evaluation at the end of treatment was available

for 609 bleeding episodes: 569 (93.4%) resolved, 35 (5.7%) slowed and 5 (0.8%) were unchanged/worsened. Nine bleeds had no reported outcome. A total of 538 bleeds were treated with rFVIIa monotherapy: 507 (94.2%) resolved, 27 (5.0%) slowed and 4 (0.7%) were unchanged/worsened. In a post-hoc analysis in which the data were divided by time to first treatment into three groups, the best hemostatic response (96.5%) was observed when rFVIIa treatment was initiated ≤ 1 h after onset of bleed; effectiveness was also high (93.1%) for bleeds treated $> 1 - \leq 4$ h of onset, decreasing for those treated > 4 h after onset (87.3%; representing 13.1% of bleeds). Early treatment (≤ 1 h) with rFVIIa monotherapy was effective for both joint and muscle bleeds (96.2% and 97.3%, respectively). The initial rFVIIa dose administered was comparable for bleeds treated ≤ 1 h and those treated $> 1 - \leq 4$ h or > 4 h after onset. The median number of rFVIIa doses was higher for bleeds treated > 4 h after onset than for those treated within four hours; however, these data should be interpreted with caution due to the low number of bleeds represented (13.1% of total). **Conclusions:** A subanalysis of the SMART-7™ study demonstrates higher effectiveness of early treatment with rFVIIa, with 96.5% of bleeds resolved when treatment was initiated ≤ 1 h after bleed onset, and remaining high (93.1%) for bleeding treatment $> 1 - \leq 4$ h. Total effectiveness was $> 87\%$ in bleeds treated > 4 hours after onset.

576. BLEEDING CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH CONGENITAL HEMOPHILIA AND INHIBITORS: DATA FROM A POSTMARKETING STUDY OF RECOMBINANT ACTIVATED FACTOR VII (SMART-7)

Fagundes GZZ^a, Benson G^b, Kavakli K^c, Demartis F^d, Batorova A^e, Cepo K^f, Zak M^g, Chambost H^g

^a Novo Nordisk Brasil, Brazil

^b Northern Ireland Haemophilia Centre, Belfast, Northern Ireland

^c Ege University Children's Hospital, Izmir, Turkey

^d A.O.U.C. Azienda Ospedaliero-Universitaria, Firenze, Italy

^e The National Haemophilia Centre, University Hospital, Bratislava, Slovakia

^f Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

^g Hôpital de la Timone, Marseilles, France

Background: SMART-7, a prospective, postauthorization, multinational, noninterventional study, was designed to investigate the safety of room-temperature stable recombinant activated factor VII (rFVIIa) in congenital hemophilia A/B patients with inhibitors. In addition to primary endpoints (decreased therapeutic response, neutralising antibodies), secondary effectiveness data were collected on bleed characteristics. Here we explore differences between age cohorts in the frequency, type, and location of bleeds. **Aim:** To explore differences in bleed characteristics between age cohorts of congenital hemophilia A or B patients with inhibitors, using real-world data from the SMART-7 study. **Methods:** Medication use was at the discretion of the treating physician according to the local label. All treatment-requiring bleeds were recorded in a patient diary and transferred to the clinical report form by the investigator at regular assessment visits. Patients were to remain in the study for > 25 rFVIIa exposure days. Statistical analyses of categorical variables were descriptive. **Results:** Of the 51 patients enrolled, three patients did not bleed; 618 bleeds were reported in the remaining 48 patients (over 29,975 total study days). Bleeding frequency varied across the age groups, with the median being lowest in patients < 2 years (0.2 bleeds/month) and highest in those aged $> 2 - < 6$ years (1.5 bleeds/month). Most bleeds were spontaneous (63.4%); however, the proportion of spontaneous versus traumatic bleeds varied across the age groups, being highest in adolescent patients (95.2 versus 4.8%, respectively). The anatomical location of bleeds also varied across the age groups; overall, more bleeds occurred in target joints than other locations (40.3%), but for children < 6 years, the greatest proportion of bleeds reported were in muscles. **Conclusions:** The SMART-7 study provided important real-world data on the characteristics of bleeds in hemophilia patients with inhibitors; while the number of patients in each age cohort is small, the data suggest that substantial heterogeneity exists between patients of different ages in the type, location, and frequency of bleeding.

Reference:

Kavakli K, Chambost H, Demartis F, Sommer L, Zak M, Benson G. Safety of room temperature stable recombinant activated factor VII (VII25) in patients with haemophilia A or B with inhibitors: results from the prospective, non-interventional SMART-7 study. *Haemophilia*. 2016;22(Suppl 2):52.

577. EFFICACY OF TUROCTOCOG ALFA IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: TYPE OF BLEED AND BLEED LOCATION ANALYSES FROM A LARGE MULTINATIONAL EXTENSION TRIAL (GUARDIAN2)

Fagundes GZZ^a, Ozelo MC^b, Lentz S^c, Karim F^d, Laguna P^e, Korsholm L^f, Ungar D^g

^a Novo Nordisk Brasil, Brazil

^b Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT Sangue), Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Department of Internal Medicine, The University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, Unites States

^d National Blood Centre, Kuala Lumpur, Malaysia

^e Department Haematology and Oncology, Warsaw Medical University, Warsaw, Poland

^f Novo Nordisk A/S, Søborg, Denmark

^g Novo Nordisk Inc, Plainsboro, Unites States

Background: Turoctocog alfa (Novoeight®) is a B-domain truncated recombinant FVIII product developed for the prevention and treatment of bleeds in patients with hemophilia A. In the pivotal phase-3 guardian™ 1 and guardian™ 3 trials, turoctocog alfa provided well-tolerated and effective prophylaxis in previously treated adults and adolescents (aged 12–65 years), as well as children (aged < 12 years). Guardian™ 2 (NCT00984126) is a recently completed, large, multinational, open-label extension trial of turoctocog alfa in hemophilia A patients who were previously enrolled in guardian™ 1 and guardian™ 3 trials, or who had completed pharmacokinetic trials. **Methods:** Patients and trial design – Key inclusion criteria: previously treated male patients (6 months–70 years [new patients enrolled in the on-demand subtrial were 18–70 years]); severe hemophilia A; no history of inhibitors; completed guardian™ 1, guardian™ 3, one of the preceding pharmacokinetics trials, or the on-demand subtrial of guardian™ 2. Treatment: turoctocog alfa prophylactically (20–50 IU/kg once every second day or 20–60 IU/kg three times weekly) or on-demand (20–200 IU/kg/day [dose levels up to 200 IU/kg/day could be used depending on the severity/location of the bleed]) for treatment of bleeds. Endpoints: the primary safety endpoint was frequency of developing FVIII inhibitors (≥ 0.6 BU/mL). The secondary efficacy endpoints for guardian™ 2 included: annualized bleeding rate (ABR); hemostatic success when treating bleeds (assessed on a predefined four-point scale [excellent, good, moderate, none]); reporting of bleeds included date and time of onset of the bleed, cause (spontaneous or traumatic), and site of bleed; joint bleeds were categorized as target joint or non-target joint bleeds. A target joint was defined as a joint with ≥ 3 bleeds within six months; descriptive statistics were used to evaluate efficacy endpoints during treatment of bleeds. **Results:** In total, 214 patients were enrolled and 213 were dosed with turoctocog alfa; 199 patients were treated prophylactically, and 19 patients were treated on-demand. No FVIII inhibitors were detected. In total, 1,508 bleeds in 162 (81.4%) patients on prophylaxis and 320 bleeds in 19 (100%) patients in the on-demand cohort were treated with turoctocog alfa. The mean number of target joint bleeds was 1.1 bleeds/patient/year; 95% of the trial population had < 1.5 joint bleeds per year. According to the definition proposed by the ISTH SSC ('where there have been ≤ 2 bleeds into the joint within a consecutive 12-month period the joint is no longer considered a target joint'), at least 95% of the trial population were not considered to have target joints. Treatment was successful ('excellent' or 'good') for 89.7% of all bleeds during the preventive regimen (on-demand treatment success was 96.6%). **Conclusions:** These results demonstrate that the extended use of turoctocog alfa is effective in prevention and treatment of bleeds, regardless of the location or cause of the bleed. In agreement with previously published studies, a prophylactic regimen with turoctocog alfa is beneficial in the treatment of severe hemophilia A.

578. INDUÇÃO DE IMUNOTOLERÂNCIA EM PACIENTES ADULTOS COM HEMOFILIA A E INIBIDOR: RESULTADOS DO HEMOCENTRO DO CEARÁ

Barbosa SM, Ribeiro RA, Lopes AIE, Carvalho LEM, Lima CMF, Silva RPM

Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: Uma das principais complicações associadas ao tratamento da hemofilia A consiste no desenvolvimento de inibidores que são anti-

corpos da classe IgG direcionados contra o fator VIII infundido. O tratamento de eleição para pacientes com hemofilia e inibidor é a imunotolerância (IT), que consiste na infusão diária ou em dias alternados do concentrado de fator deficiente, na tentativa de induzir a dessensibilização. **Objetivo:** Descrever os resultados obtidos com o protocolo de uso de indução de imunotolerância para pacientes com hemofilia A e inibidor no estado do Ceará. **Métodos:** Relato de experiência feito no Ambulatório de Coagulopatias Hereditárias do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (Hemoce). O protocolo de imunotolerância foi feito em 20 pacientes com hemofilia A e inibidor entre 2012 e 2017 com faixa entre um e 49 anos. **Resultados:** Nesse período, 14 pacientes fizeram a imunotolerância com FVIII plasmático e seis com FVIII recombinante. Desses, 14 tiveram alta da IT, 10 com sucesso no tratamento médio de 17,6 meses (DP $\pm$ 5,5) e quatro receberam alta com falha terapêutica com uma média de 31,5 meses de IT (DP $\pm$ 6,5). Todas as ITs foram feitas com o fator em uso ao desenvolverem o inibidor, portanto, dos que tiveram sucesso no tratamento, oito foi com fator VIII plasmático e dois com recombinante e falhas terapêuticas, todos com fator VIII plasmático. O tempo de diagnóstico de inibidor até o início da IT dos pacientes que tiveram sucesso terapêutico foi entre dois meses e 10 anos. Todos que resultaram em falha terapêutica tiveram um tempo de quatro anos de inibidor antes do início da IT. Durante a IT, três pacientes fizeram profilaxia com agente de *bypass*. Permanecem seis pacientes em IT; quatro com FVIII recombinante e dois com fator VIII plasmático. **Discussão:** Estudos mostram taxas de sucesso de 60% a 80% dos casos tratados, porém a presença de inibidores de longa duração na população adulta tem sido associada a uma menor chance de resposta à IT. No Brasil, a IT tornou-se disponível apenas em 2011, portanto quase todos os pacientes com inibidores permaneceram com essa complicação por tempo prolongado, o que pode impactar a chance de sucesso no tratamento. **Conclusão:** A experiência do Hemoce demonstrou que 71,4% dos pacientes que finalizaram a IT tiveram sucesso no tratamento e estão em profilaxia secundária com o uso de fator VIII. Sugerimos estudos posteriores para análise de associação entre tempo de remissão, título e tempo de surgimento do inibidor ao iniciar a IT, além do tipo de FVIII usado na IT.

579. EXPLORANDO A ADESÃO À TERAPIA PROFILÁTICA NA HEMOFILIA: EXISTE CONGRUÊNCIA ENTRE MEDIDAS OBJETIVAS E SUBJETIVAS DE ADESÃO?

Guedes VG^{a,b}, Franca ACCV^a, Albano AC^b, Corrente JE^b, Vidal EIO^b

^a Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução: Há uma grande lacuna de conhecimento quanto ao perfil de adesão dos hemofílicos ao tratamento profilático com reposição de fatores anti-hemofílicos (FAH). Além disso, a maior parte dos estudos que investigaram a adesão a esse tratamento baseou-se em instrumentos derivados apenas de autorrelato. **Objetivo:** Caracterizar a adesão ao tratamento profilático na hemofilia através tanto de uma medida objetiva do consumo de FAH como por medidas subjetivas. **Materiais e métodos:** Estudo transversal conduzido entre agosto de 2015 e janeiro de 2016 em dois centros de tratamento em hemofilia (CTHs) do estado de São Paulo. A percepção da adesão autorreferida pelos pacientes foi expressa em uma escala Likert de 5 pontos, variou de muito boa a muito ruim. Obteve-se uma medida objetiva da adesão através da contagem de frascos de FAH usados em um período, consideraram-se tanto a prescrição médica como o relato de episódios de sangramento. As medidas objetivas de adesão foram usadas para classificar os pacientes em aderentes, aderentes subótimos e não aderentes quando a proporção de unidades prescritas e não aplicadas era de < 15%, de 15 a 25% e de > 25%, respectivamente, conforme proposto por Schrijvers. Adicionalmente, os entrevistados foram perguntados sobre sua percepção quanto à adesão dos outros hemofílicos em geral. Essa pergunta pretendia reduzir a interferência de fatores como medo de reprovação social nas respostas dos pacientes sobre a adesão. **Resultados:** De 31 pacientes elegíveis, 29 aceitaram participar da pesquisa. A média dos pacientes foi de 21,4 anos (DP: 14,1). Foi possível calcular a proporção de doses de FAH não aplicadas em relação à dose total prescrita por período analisado para 26 pacientes. Apesar de 93,1% dos pacientes perceberem sua prática de adesão à profilaxia como boa ou muito boa, 53,8% foram classificados como não aderentes, de acordo com a medida objetiva de adesão. As proporções médias de doses não aplicadas de acordo com o autorrelato, quanto à percepção

relativa aos outros hemofílicos e aferida de forma objetiva, foi de 0%, 20% e 28,3% respectivamente. **Discussão:** Esta é a primeira pesquisa conduzida na América Latina sobre a caracterização da adesão ao tratamento profilático na hemofilia. Constatou-se um grande descompasso entre as medidas de adesão pelo autorrelato e as medidas objetivas de adesão. Interessantemente, a percepção da adesão dos outros hemofílicos em geral foi mais próxima da realidade da adesão aferida de forma objetiva do que o autorrelato. Não encontramos na literatura sobre hemofilia outros estudos que tenham comparado medidas objetivas da adesão com medidas derivadas do autorrelato. De fato, a literatura aponta que a carência de pesquisas que integrem medidas objetivas de adesão com medidas subjetivas representa uma importante limitação do conhecimento sobre as práticas de adesão. **Conclusão:** A não adesão à profilaxia representa um problema comum e que requer a atenção das equipes multiprofissionais responsáveis pelo cuidado desses pacientes. Avaliações da adesão baseadas exclusivamente no autorrelato podem subestimar de forma importante a dimensão desse problema. Perguntar aos hemofílicos quanto à sua percepção da adesão dos outros hemofílicos em geral pode agregar informações relevantes sobre a adesão individual.

580. AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA DOS PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDOR ATENDIDOS NO HEMOES

Prezotti ANL, Duarte JSM, Marcondes SS, Silva CR, Montezi L, Canal GC, Fadlallah JD, Santos GAL, Santos IS, Orletti MDPSV

Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

Introdução: A indução de imunotolerância (IT) é o tratamento de eleição para erradicação do inibidor em pacientes com hemofilia A. De acordo com vários estudos, a IT é capaz de erradicar os inibidores na hemofilia A em 60-80% dos casos tratados. **Objetivo:** Descrever a resposta ao tratamento de IT dos pacientes com hemofilia A e inibidor do serviço de hematologia do Hemoes. **Métodos:** Foram avaliados dados de 21 pacientes submetidos ao tratamento de IT, de acordo com os critérios de inclusão do protocolo do Ministério da Saúde. Foram usados na IT concentrados de fator VIII derivado de plasma (pdFVIII) e recombinante (rFVIII). Foi feito resgate com rituximabe nos pacientes que falharam à primeira IT. Amostras de sangue foram coletadas durante o tratamento para avaliação do título do inibidor. **Resultados:** Apresentavam $\geq$ 18 anos 10/21 (47,6%) pacientes e 11/21 (52,4%) < 18 anos ao início da IT. O pdFVIII foi usado em 13/21 pacientes (61,9%) e o rFVIII em 8/21 (38,1%). Dois desses migraram para o concentrado pdFVIII, por não atingirem a resposta esperada. A dose de concentrado de FVIII 50 UI/kg 3 x semana foi mantida em 18/21 pacientes (85,7%). Dois pacientes escalonaram a dose para 100 UI/kg, de 3 a 7 x semana, e um paciente já iniciou a TI com 100 UI/kg/dia. Das análises moleculares, 9/21 (42,9%) apresentaram mutação INV22, 2/21 (9,5%) mutação tipo nonsense, 1/21 (4,7%), mutação tipo splice e 9/21 (42,9%) sem resultado até o momento. Sete dos 21 (33,3%) tinham articulação alvo ao início da IT. Foram observados sangramentos graves durante a IT em 3/21 pacientes (14,3%) e 3/3 (100%) dos pacientes que implantaram cateter apresentaram infecção. O número de sangramentos totais anual (ABR) pré-IT mostrou mediana de 5 (intervalo 1-22) e durante IT mediana de 6 (intervalo 0-28) e o número de sangramentos articulares anual (AJBR) pré-IT mostrou mediana de 3 (intervalo 0-22) e pós-IT, mediana de 2,3 (intervalo 0-7,3). **Discussão:** Dos critérios de pior prognóstico, 2/21 (9,5%) apresentaram pico histórico > 200 UB/mL, 5/21 (23,8%) tinham título de inibidor pré-IT > 10 UB/mL e 5/21 (23,8%) tinham mais de cinco anos da detecção do inibidor até o início da IT. Nove (42,9%) pacientes tiveram sucesso completo, três (14,3%), sucesso parcial, embora dois deles aguardem o resultado da farmacocinética, dois (9,5%), resposta clínica ao FVIII e ainda estão em IT, dois (9,5%) ainda estão em tratamento, sem atingir critério de resposta, dois (9,5%) abandonaram o tratamento, mesmo após atingir resposta clínica ao FVIII, e três (14,3%) falharam à primeira IT, foram submetidos à terapia de resgate com rituximabe. Um paciente apresentou alergia, não completou o tratamento, um atingiu resposta clínica ao FVIII e um abandonou o tratamento; 14 dos 21 pacientes (66,7%) não usam mais agentes de *bypass*. Nos pacientes adultos submetidos à IT, a chance de abandono foi maior (2/10) quando comparados com a população pediátrica (1/11). **Conclusão:** O tratamento de IT deve ser indicado para todos os pacientes com inibidor em uso de agente de *bypass*, independentemente da idade e dos fatores preditores de resposta adversos; 66,7% dos nossos pacientes deixaram de usar agente de *bypass*,

além de apresentar redução nos sangramentos articulares. Nos pacientes adultos deve ser tentada uma estratégia terapêutica mais eficiente para a garantia da adesão ao tratamento, o que diminui o abandono.

581. USO DO DDAVP E DO CONCENTRADO DE FVIII/FVW EM PACIENTES COM DOENÇA DE VON WILLEBRAND NO HEMOCENTRO DE BELO HORIZONTE

Santos AVO^a, Lopes MSSN^a, Oliveira LCO^b

^a Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

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

Introdução: A doença de von Willebrand (DvW) é uma coagulopatia hereditária, causada por defeitos qualitativos ou quantitativos do fator de von Willebrand. O tratamento e a prevenção das intercorrências da DvW são bastante dispendiosos e, em geral, se baseiam na administração de concentrado de fator VIII/FvW (CFVIII/FvW) e/ou de desmopressina (DDAVP). Em muitas situações, o DDAVP é um tratamento eficaz que não expõe os pacientes aos riscos de contaminação viral e apresenta custo inferior quando comparado com o CFVIII/FvW. No entanto, a dificuldade de diagnóstico e classificação da DvW, bem como o baixo número de pacientes que se submetem ao teste para avaliação da resposta ao DDAVP, restringem a indicação do DDAVP como opção terapêutica para esses pacientes. **Objetivo:** Avaliar retrospectivamente a indicação, o uso e o custo dos medicamentos no tratamento de pacientes com DvW com DDAVP e CFVIII/FvW no Hemocentro de Belo Horizonte entre 2011 e 2013. **Material e métodos:** Este estudo incluiu 124 (24,22%) pacientes com DvW atendidos no hemocentro. **Resultados:** Em 18 pacientes (14,52%) o diagnóstico de DvW não pôde ser confirmado; 12 pacientes (9,68%) não puderam ser classificados e 73 foram classificados como tipo 1, 19 como tipo 2 e dois como tipo 3; 81 pacientes fizeram o teste de DDAVP, 87,65% foram considerados responsivos. Nos pacientes tipo 1, a taxa de resposta ao DDAVP foi de 92%. Quase 32% dos pacientes tipo 1 não fizeram o teste avaliado, foram usadas 3.794 mcg de DDAVP (R\$ 13.165,18) e 1.582.250 UI de CFVIII/FvW (R\$ 1.075.930); 20% dos pacientes responsivos ao DDAVP usaram CFVIII/FvW em indicações nas quais o DDAVP poderia ter sido considerado (69.200 UI de CFVIII/FvW vs. 131 ampolas de DDAVP). Nos pacientes potencialmente responsivos ao DDAVP 108.700 UI de CFVIII/FvW (R\$ 73.916) poderiam ter sido substituídas por 247 ampolas de DDAVP (R\$ 3.428,36). A escolha do DDAVP nessas situações poderia representar uma economia de 95,7% do valor gasto no tratamento do grupo de 27 pacientes responsivos e potencialmente responsivos ao DDAVP e 10,6% do valor total gasto para todo o tratamento dos pacientes do estudo. Estudos mais complexos de farmacoeconomia serão necessários para avaliar a magnitude da economia gerada com esse uso. **Discussão e conclusão:** O DDAVP é uma opção terapêutica de menor custo, cuja indicação e uso podem ser ampliados no tratamento dos pacientes com DvW. Dessa maneira, a implantação de estratégias que visem a melhorar o diagnóstico, a classificação da doença, o acesso à testagem quanto à resposta ao DDAVP, bem como a conscientização dos profissionais de saúde e pacientes quanto ao custo, eficácia e segurança do DDAVP, pode contribuir para o uso racional dos recursos destinados a essa parcela da população.

582. DESENVOLVIMENTO DE INIBIDOR EM HEMOFILIA A LEVE: RELATO DE CASO

Ferreira CB^a, Luz AC^a, Diaz GFC^a, Correa PEB^a, Paula MLS^a, Baratz D^a, Ourique LO^a, Bandinelli E^b

^a Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul (HEMORGS), Santa Maria, RS, Brasil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A hemofilia A (HA) é um distúrbio hereditário da coagulação ligado ao cromossomo X. Tem prevalência estimada de um em cada 5-10.000 nascidos vivos do sexo masculino. Caracteriza-se pela redução do fator VIII da coagulação, pode ser classificada em leve (FVIII 5-50%), moderada (FVIII 1-5%) e grave (FVIII < 1%). Nos casos de HA leve, os sangramentos acontecem por traumas, procedimentos dentários ou cirurgias, não ocorrem sangramentos espontâneos, hematomas musculares e hemartroses, como na HA grave. O tratamento indicado para esses pa-

cientes é o uso de desmopressina ou a reposição de FVIII sob demanda, quando apresentam algum sangramento, ou de forma preventiva em procedimentos cirúrgicos e dentários. O desenvolvimento de inibidor nesse grupo de pacientes varia de 3-13% e quando presente leva ao desenvolvimento de sangramentos graves, com risco de vida. **Objetivo:** Relatar caso de paciente com HA leve que desenvolveu inibidor de alta resposta e revisar as opções terapêuticas para esses casos. **Relato de caso:** Paciente A.P.P., masculino, 32 anos. Recebeu diagnóstico de HA leve aos três anos por hematomas de repetição, com dosagem de FVIII de 10,5%. Iniciou com quadro de hemartrose de repetição em tornozelo esquerdo após episódio de entorse em 28/6/16, com uso de FVIII sem resposta satisfatória. Em 10/16 fez extração dentária também com sangramento excessivo e sem resposta adequada ao FVIII. Em 26/12/16 referiu dor no ombro esquerdo e axila, ao exame apresentou limitação de movimento. Orientado a fazer uso de FVIII e tratado como hematoma. Em 09/1/17 retornou com queixa de hematoma muscular extenso em panturrilha direita, sem fator desencadeante. Recebeu reposição de FVIII de 12/12h por três dias, sem melhoria significativa, manteve tratamento uma vez ao dia por mais cinco dias. Em 20/1 apresentou quadro de hematoma com sangramento ativo em local de punção e em mucosa oral. Nesse momento foi constatada falta de resposta ao FVIII e foram coletados exames para avaliar inibidor. Seu último exame coletado era de 26/1/15, com FVIII 10% e inibidor negativo. Foi iniciada reposição de FVIII para controle de sangramento. O exame coletado evidenciou inibidor 81 UB. Em 23/2 apresentou hematoma extenso em coxa esquerda, além de hematoma em antebraço direito. Iniciou reposição com o FVIII 90 ucg/kg de 3/3h com boa resposta. Novo exame dessa data com inibidor 52 UB. Em 20/3 apresentou novo hematoma extenso em coxa direita, com mais de 10 cm de aumento na perimetria. Necessitou de internação nesse período para tratamento e exames de imagem. Exame nessa data com inibidor de 10 UB. Em 19/4 foi iniciado tratamento com corticoide 1 mg/kg/dia e foi coletado novo exame, com inibidor em 2 UB. Apresentou excelente resposta ao corticoide, com negatificação do inibidor em 10/5 e FVIII em 20%. **Discussão:** O paciente com HA leve e inibidor tem aumento significativo na sua mortalidade, pela importante mudança no fenótipo de sangramento do paciente. Esse inibidor pode ser desenvolvido em qualquer momento da vida, depende do número de dias de exposição ao FVIII de cada paciente. Assim, são de extrema importância o seu reconhecimento e sua erradicação precoce. Em 50% dos casos o inibidor desaparece apenas com a suspensão do uso do FVIII. A terapia de imunotolerância nesse grupo não apresenta dados muito consistentes, mas é uma opção, assim como o uso de corticoide e outras drogas imunossupressoras.

583. AVALIAÇÃO DO IMPACTO DE POLIMORFISMOS/MUTAÇÕES EM GENES ASSOCIADOS À HEMOSTASIA NA DIVERSIDADE CLÍNICA DE PACIENTES COM HEMOFILIA A GRAVE

Fonseca FML^a, Temba N^a, Oliveira LMM^b, Amorim MVA^b, Carvalho MDG^a, Chaves DG^b

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: Pacientes com hemofilia A grave e grave/moderada (< 1% de fator VIII [FVIII] e < 2% FVIII, respectivamente) apresentam variabilidade clínica importante, principalmente em relação à frequência de sangramentos. A causa dessa variabilidade ainda é desconhecida. **Objetivo:** Investigar a possível influência de polimorfismos (SNPs) que afetam a concentração de proteínas ligadas à hemostasia na diversidade clínica desses pacientes. **Métodos:** Foram investigadas amostras de 54 pacientes com hemofilia A grave (n = 40) e grave/moderada (n = 14). Os polimorfismos/mutações nos genes do FVII (A353G), região promotora da PC (A/G -1641 e A/T -1476), PS (A2148G), FV Leiden (R506Q) e protrombina (G20210A) foram avaliados. O número de sangramentos foi obtido através de prontuários médicos (2009-2011) e comparado com o resultado dos polimorfismos e das mutações. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética brasileiro e os TCLEs foram assinados por todos os pacientes. **Resultados:** Os pacientes incluídos neste estudo apresentaram uma média de sangramentos espontâneos (MSE) de 16,5/ano (IQR, 4,9-26,0). Os pacientes foram divididos em dois grupos com mais ou menos MSE do que a média; 35 apresentaram MSE abaixo da média e 31,4% deles (n = 11) eram graves/moderados. No outro grupo, 15,8% eram graves/moderados (p = 0,13). A média do consumo de concentrado de FVIII (ajustado pelo peso) em pacientes com mais san-

gramentos foi de 2.090,3 UI/ano (IQR, 1,087-2,681). Já o grupo com menos episódios de sangramento apresentou uma média de consumo de 430,7 UI/ano (IQR, 179,9-592,3) ($p < 0,01$). As frequências dos SNPs nos dois grupos foram comparadas e não foram identificadas associações com o padrão de sangramento dos pacientes incluídos até o momento. **Discussão:** Não foi possível relacionar os polimorfismos/mutações encontrados nos pacientes com o número de sangramentos anuais. Porém, é possível perceber uma diferença clínica entre pacientes classificados com a mesma gravidade da hemofilia. **Conclusão:** Até este ponto do estudo, podemos inferir que esses polimorfismos não podem influenciar na variabilidade dos aspectos clínicos da hemofilia A. Este é um estudo em andamento e mais pacientes têm sido incluídos para aumentar o poder das análises estatísticas. Adicionalmente, novas análises serão incluídas para comparar dados genéticos e clínicos e outros SNPs serão genotipados para todos os pacientes.

584. ANTI-FVIII IGG1 ANTIBODY IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A MIGHT BE PROTECTIVE AGAINST INHIBITOR DEVELOPMENT: PRELIMINARY RESULTS FROM THE HEMFIL COHORT STUDY

Chaves DG^a, Cassette ACOS^b, Jardim LL^b, Santana MP^a, Cerqueira MH^c, Prezotti A^d, Lorenzato C^e, Franco V^f, Rezende SM^b

^a Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brazil

^e Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brazil

^f Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Curitiba, SC, Brazil

Background: The development of FVIII inhibitors is the most fearful complication in patients with hemophilia A (HA). Some studies have reported that IgG1 and IgG4 are the predominant subtypes of antibodies in these patients. **Aim:** To investigate the presence of anti-FVIII IgG1 antibodies in plasma samples of severe and moderately-severe (< 2%), previously untreated patients (PUPs) with HA (T0) and their relation with inhibitor development. **Methods:** This cross-sectional study, derived from the HEMFIL Cohort Study, included 26 samples from PUPs with HA. An ELISA was performed to detect specific anti-FVIII IgG1. Samples were serially diluted from 1:10 to 1:640, and a numerical score was assigned based on the positivity at each sample dilution (i.e. score = 1 for positive sample at 1:10; score = 7 for positive sample at 1:640). A pool of five plasma samples from non-hemophilic individuals was used as negative control. Samples from HA patients were considered positive if the optical density was higher than the result of negative control plus two standard deviations. Fisher's exact test was used for statistical analysis. **Results:** A total of 13/26 (50%) and 13/26 (50%) patients respectively developed and did not develop inhibitor after 75 exposure days (ED). At T0, 18 samples (69.2%) were considered positive for anti-FVIII IgG1, of which five (19.2%) were high titer ($\geq 1:160$). A total of 3/5 and 2/5 respectively developed and did not develop inhibitor. A total of 7 out of 8 patients (87.5%) without anti-FVIII IgG1 at T0 developed inhibitors. Otherwise, 12/13 patients (92.3%) who reached 75 ED without inhibitors presented anti-FVIII IgG1 at T0 ($p = 0.01$). **Conclusions:** The presence of anti-FVIII IgG1 antibody in PUPs with HA before starting FVIII replacement was associated with lower incidence of inhibitor. We hypothesize that anti-FVIII IgG1 antibody might be a protection against inhibitor development. Evaluation of a larger cohort with adjustment for confounding factors will be required for more conclusive results. **Funding:** FAPEMIG; CAPES; Fundo Nacional de Saúde.

585. ANÁLISE ESTRUTURAL DE MUTAÇÕES MISSENSE NO FATOR IX

Meireles MR, Bandinelli E, Vieira GF, Salzano F

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A hemofilia B é uma doença hemorrágica causada pela redução da atividade do fator IX (FIX) devido a mutações no gene F9. Existem

cerca de 1.000 mutações descritas, as missense são as mais frequentes. Os efeitos dessas mutações na função do FIX envolvem diferentes aspectos, como modificações estruturais, perda de estabilidade e mudanças eletrostáticas. **Objetivo:** Analisar o efeito de mutações missense, previamente identificadas pelo nosso grupo, na função do FIX com modelagem molecular. **Métodos:** Modelos 3D criados por I-Tasser e Phyre2 para as sequências mutantes e selvagem foram gerados e seus parâmetros físico-químicos (hidrofobicidade, potencial eletrostático e acessibilidade ao solvente) foram analisados. **Resultados:** As mutações analisadas resultaram em alteração em um ou mais parâmetros físico-químicos: padrão de distribuição eletrostático, hidrofobicidade, ruptura de pontes dissulfídicas e número de pontes de hidrogênio. O potencial eletrostático parece influenciar na gravidade da doença, especialmente para as mutações nos domínios EGF1/2. **Conclusão:** A análise estrutural é uma importante ferramenta na aferição dos efeitos de mutações na função da proteína e no estabelecimento da relação genótipo-fenótipo.

586. RELAÇÃO ENTRE NÍVEL SÉRICO E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NOS PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE FATOR VII DO HEMORIO

Santos PHJ, Kestemberg R, Vieira MGM, Souza AR, Santos VPCD, Renni MS, Cerqueira MH

Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A deficiência de fator VII é a desordem hemorrágica autossômica recessiva mais comum, com prevalência estimada em 1/500.000 habitantes. É caracterizada por um amplo espectro de fenótipos clínicos, que variam de condições assintomáticas a sangramentos que ameaçam a vida. Pouca correlação entre manifestações hemorrágicas e atividade coagulante do fator VII é postulada. **Objetivo:** Estabelecer uma relação entre o nível sérico e as manifestações clínicas nos pacientes com deficiência de fator VII do Hemorio e comparar com dados da literatura. **Material e métodos:** Análise de prontuários dos pacientes com diagnóstico de deficiência de fator VII do Hemorio de 2000 a 2016, definida como nível sérico menor do que 50%. Foram excluídos do estudo os pacientes com aumento de transaminases e de TPPa, plaquetometria < 100.000/mm³ e deficiência de outros fatores da coagulação. **Resultados:** Dos 42 pacientes incluídos no trabalho, sete (17%) apresentaram nível sérico de fator VII entre 0 e 10%, cinco (12%) entre 10,1 e 20% e 30 (71%) entre 20,1 e 49,9%. Dos pacientes, 15 (36%) eram sintomáticos. Desses, quatro (27%) pertencem ao primeiro grupo e oito (53%) ao último. Em ordem de prevalência, os principais sintomas relatados são: epistaxe, menorrágia e equimoses. **Discussão:** O fator VII é uma protease dependente de vitamina K produzida pelo fígado e codificada pelo gene FVII no cromossomo 13. A coagulação é iniciada pela interação entre o fator tecidual exposto no lúmen vascular e o fator VII ativado. O complexo FVIIa-FT é capaz de ativar os fatores IX e X, que, em última instância, induzem a formação de um coágulo estável de fibrina. Cerca de um terço dos pacientes com deficiência de FVII tendem a permanecer assintomáticos durante a vida. Esses são diagnosticados em estudos familiares ou exames de triagem pré-operatórios. Os sintomas mais comuns são: epistaxe, sangramento gengival, equimoses e menorrágia (geralmente não requerem terapia de reposição sistêmica); e entre as formas graves: hemartrose, sangramento gastrointestinal e, menos frequentemente, SNC. Não é raro observar indivíduos assintomáticos com níveis abaixo de 1% ou acima de 5% com história de hemorragias graves. Pacientes heterozigotos geralmente não apresentam sintomas graves. Níveis mínimos de FVII capazes de proteger contra sangramento em diferentes cenários clínicos também não estão bem definidos, variam de 8% a 15%. É geralmente aceito que níveis acima de 20% possam proteger contra sangramentos espontâneos. O fator VIIa recombinante é considerado a terapia ideal para tratar ou prevenir o sangramento na deficiência do fator VII. Uma dose de 15-30 mcg/kg de peso corporal a cada quatro a seis horas geralmente alcançará homeostasia, com a frequência ajustada à situação clínica. As hemartroses frequentemente respondem a infusões únicas e a profilaxia para procedimentos invasivos pode requerer tratamento a cada quatro horas. Lesões menores podem ser controladas com medidas locais e os inibidores fibrinolíticos, como o ácido aminocaproico, podem ser efetivos em hemorragias menores, cirurgias dentárias ou outros procedimentos mucocutâneos. **Conclusão:** De acordo com os dados convergentes do presente estudo e da literatura, uma variabilidade fenotípica é constatada independentemente do grau de deficiência de fator VII.

587. ANÁLISE DE SINAIS E SINTOMAS EM PORTADORAS DE HEMOFILIA: REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE

Hirayama AB, Silva AKC, Rocha JS, Roberti MDRF

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivo: Verificar a prevalência de sintomas hemorrágicos em mulheres portadoras de hemofilia (MPH) em comparação com as mulheres da população geral. **Material e métodos:** Artigos publicados entre outubro de 1996 e novembro de 2016 foram buscados nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, Web of Science, Scopus e Central Cochrane por estratégias de busca PICO. Foram elegíveis: artigos em língua inglesa ou portuguesa; que em sua metodologia compararam grupo de MPH (A ou B) e grupo de controle; com desfechos clínicos sintomáticos e com proporções e médias relativas a cada grupo disponíveis. **Resultados:** Foram encontrados 75 artigos em bases de dados eletrônicas e dois artigos adicionais, através de busca manual em sumários de revistas e referências bibliográficas de outros artigos de revisão. Desses, quatro estudos obedeceram aos critérios de inclusão e foram submetidos a metanálise. Os estudos incluídos foram publicados entre 2006 e 2014 e o número de participantes por estudo variou de 216 a 519, totalizou 1.263. Entre esses, 614 mulheres eram portadoras de distúrbios hemorrágicos hereditários, das quais 478 eram MPH A ou B. Os distúrbios hemorrágicos foram rastreados por questionários, entrevistas ou busca em registros. A idade mediana da amostra de Siboni et al. (2009) foi de 41 anos em mulheres com transtornos hemorrágicos hereditários (inclusive outros que não MPH) e 47 anos MPH. A idade média de MPH encontrada nas amostras de Olsson et al. (2014), Plug et al. (2006) e Shahbazi et al. (2012) foi de 48,6, 39 e 32,4 anos, respectivamente. Os desfechos a seguir mostraram-se significativos na metanálise, compararam-se portadoras e grupo controle: “sangramento prolongado após cirurgia” com OR = 2,78 (1,77-4,36); “sangramento prolongado após tonsilectomia” com OR = 2,3 (1,21-4,35) e “sangramento no pós-parto primário” com OR = 4,22 (2,59-6,87). O desfecho “menorragia” teve diferença estatisticamente significativa, porém com intervalo de confiança próximo de 1 (1,01-3,75), portanto considerado não significativo. Em “necessidade de tratamento após extração dentária” e “necessidade de tratamento após tonsilectomia”, “sangramento no primeiro”, “sangramento no segundo” e “sangramento no terceiro trimestre de gravidez” e “sangramento pós-parto secundário”, descritos em apenas um dos estudos, foram significativos no original. Os outros desfechos não tiveram diferença significativa. **Discussão:** A partir desta revisão, não se pode afirmar que MPH têm pior prognóstico em relação à população geral, mas verificou-se maior prevalência de sintomas hemorrágicos no grupo avaliado. Sabe-se que apenas a determinação do fator deficiente não é suficiente para definir quais MPH deverão ter atenção médica profilática ou terapêutica previamente a procedimentos. Portanto, percebe-se a relevância desta revisão sistemática ao reforçar a necessidade de oferecer uma solução mais consistente para uma possível associação entre o risco de sangramentos e o status de MPH, torna possível estratificar entre as MPH a real necessidade de tratamento a essas mulheres. **Conclusão:** Este estudo verificou a existência de maior prevalência de sintomas hemorrágicos em MPH. Entretanto, existem poucas publicações sobre tal relação, ressalta-se a importância de novos estudos com grupos controle, para verificar a real necessidade de intervenção médica.

588. DISFUNÇÕES HEMOSTÁTICAS EM VÍTIMAS DE OFIDISMO POR BOTHROPS ERYTHROMELAS (JARARACA-DA-SECA)Cavalcante JS^{a,b}, Souza MSR^{a,b}, Araújo MR^{b,c}, Silva RC^{a,b}, Coutinho MS^b, Assis LR^{a,b}, Vasconcelos MED^{a,b}, Rodrigues ECAMS^{a,b}, Fook SML^{a,b}, Lima VMGDM^{a,b,d}^a Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil^b Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (CEATOX-CG), Campina Grande, PB, Brasil^c Faculdade Maurício de Nassau de Campina Grande (UNINASSAU), Campina Grande, PB, Brasil^d Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Avaliar as alterações na hemostasia de pacientes vítimas de acidente ofídico por *Bothrops erythromelas* antes da introdução da soroterapia antibotrópica. **Material e métodos:** O estudo consiste em uma análise documental, de caráter retrospectivo e transversal com abordagem

quantitativa. A amostra foi composta por pacientes vítimas de acidente botrópico atendidos no Hospital Regional de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes, Campina Grande/Paraíba e notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG) de janeiro a dezembro de 2016. Os dados foram coletados após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 66937817.8.0000.5187). Foram analisados os coagulogramas de 156 pacientes e os dados tabulados em planilha (software Microsoft Office Excel 2013). As variáveis consideradas neste estudo foram TC (tempo de coagulação), TP (tempo de protrombina) e TTPA (tempo de tromboplastina parcial ativada) ainda na ausência de procedimento soroterapêutico antibotrópico adequado. Como critério de inclusão foram considerados pacientes que levaram a serpente envolvida no acidente e que foram identificadas como da espécie *B. erythromelas* pelo Laboratório de Animais Peçonhentos e Toxinas (Laptox-UEPB). **Resultados:** A amostra global foi constituída de 156 pacientes, entre os quais 134 apresentaram TC incoagulável. Desses, 55 pacientes deram entrada no serviço hospitalar em até três horas após o acidente, 48 foram atendidos entre três e seis horas pós-envenenamento e 31 obtiveram atendimento após seis horas do acidente ofídico. Em relação ao TP, foi feito em apenas 92 pacientes, considerado incoagulável em 70 deles. Em relação ao TTPA, observou-se que dos 45 pacientes analisados 25 apresentaram resultados de incoagulabilidade. Adicionalmente, foram reconhecidas manifestações sistêmicas relacionadas à disfunção da hemostasia, 36 pacientes apresentaram equimose e apenas um gengivorragia, sem sinal adicional de sintomas de transtornos hemorrágicos e hemostáticos. **Discussão:** O estudo avaliou parâmetros relacionados à hemostasia em pacientes vítimas de ofidismo por *B. erythromelas*. As alterações na coagulação demonstraram relevância na sua análise para o prognóstico dos pacientes. Todos os pacientes avaliados apresentaram TC, TP e TTPA prolongados, o que sugeriu interferência da peçonha na regulação hemostática. Estudos indicam que a atividade do veneno botrópico sobre a hemostasia fisiológica é resultado da ação de toxinas capazes de ativar fibrinogênio, protrombina e fatores de coagulação, ocasiona um consumo exagerado de fibrinogênio e formação de fibrina intravascular, resulta no efeito anticoagulante secundário. Adicionalmente, estudos indicam que o veneno de *Bothrops erythromelas* não tem atividade trombina similar, porém tem um potente efeito procoagulante decorrente da ativação marcante de protrombina e fator X. Tem ainda um ativador de protrombina desprovido de atividade hemorrágica, a berytractase. **Conclusão:** A análise de parâmetros hemostáticos constitui uma ferramenta indispensável para avaliação do quadro de pacientes vítimas de acidente ofídico por *Bothrops erythromelas*, uma vez que o mecanismo de ação de seu veneno apresenta altos níveis de atividades proteolíticas, hemorrágicas e coagulantes.

589. AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PACIENTES HEMOFÍLICOS EM TRATAMENTO PROFILÁTICO ATRAVÉS DE INDICADORES DE SAÚDEPaula TR^a, Bezerra MB^a, Menezes AP^a, Barbosa SM^a, Rebouças TO^b, Pimentel JF^a, Guedes NG^a, Filho JSR^a^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil^b Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: O tratamento da hemofilia consiste na profilaxia com reposição de fator de coagulação, algo extremamente positivo para o paciente, pois objetiva prevenir possíveis hemorragias, além de melhorar a qualidade de vida. Contudo, a depender do paciente, esse tratamento pode ocorrer de forma irregular, pois nem todos aderem à profilaxia e aqueles que aderem muitas vezes não mantêm a frequência que o tratamento exige. Assim, o presente estudo objetiva avaliar a frequência dos pacientes em profilaxia a fim de saber se têm aderido de forma efetiva o tratamento. **Metodologia:** Estudo transversal retrospectivo, de natureza quantitativa, feito através de registro de acompanhamento de indicadores de saúde em um ambulatório de coagulopatias de um hemocentro em Fortaleza (CE). Os dados são dos primeiros seis meses de 2017 e consistem em dois indicadores: pacientes atendidos e pacientes agendados. Os dados foram compilados no programa Microsoft Excel. **Resultados:** Atualmente, no estado do Ceará, há 542 hemofílicos, 359 cadastrados no ambulatório de coagulopatias de Fortaleza, mas apenas 174 estão em tratamento profilático. Entretanto, nem todos mantêm a frequência no acompanhamento e tratamento profilático. Em janeiro, dos 102 pacientes agendados, somente 75 foram à consulta; resultado diferente de fevereiro, quando houve 28 agendamentos e 24 atendimentos; em março, dos 80

pacientes agendados, apenas 49 compareceram à consulta para repor o fator. Em abril, 52 pacientes agendaram a consulta, porém apenas 41 estiveram presentes; em maio, dos 50 pacientes agendados, 31 compareceram; em junho, de 58 pacientes agendados, 36 estiveram presentes; em julho, observou-se uma melhoria, com 67 agendamentos, porém no dia da consulta 136 pacientes compareceram. **Discussão:** Percebe-se que ainda há pacientes cadastrados no serviço que ainda não aderiram ao tratamento profilático. Isso pode acontecer, principalmente, pelo grau de acometimento da doença, ou seja, se a doença estiver em estado crônico, as chances de o paciente aderir ao tratamento profilático são mínimas. A OMS reportou que 50% dos doentes crônicos não seguem tratamento. A incidência de não aderência é ainda mais elevada quando se trata de adolescentes, pois é a fase mais crítica para a adesão. Através dos indicadores, também é possível observar que há uma certa inconsistência em relação à regularidade que a profilaxia exige. **Conclusão:** Para que haja a frequência é necessário que, antes, haja a adesão, pois a eficácia é consequência da regularidade na profilaxia. O paciente deve ser orientado e informado em relação à importância e aos benefícios que o tratamento traz para a sua vida. Para isso, a equipe multidisciplinar atua como fator determinante nesse processo de adesão, é seu dever avaliar periodicamente a frequência dos pacientes nas consultas e profilaxias, bem como motivá-los a permanecer no tratamento. Os indicadores de saúde facilitam esse processo de avaliação, permitem comparar resultados e contribuem para a identificação da adesão dos pacientes.

590. AVALIAÇÃO TERAPÊUTICA DA INCOAGULABILIDADE SANGÜÍNEA EM PACIENTES ENVENENADOS PELA SERPENTE BOTHROPS ERYTHROMELAS (JARARACA-DA-SECA)

Cavalcante JS^{a,b}, Araújo MR^{b,c}, Coutinho MS^b, Souza MSR^{a,b}, Silva RC^{a,b}, Rodrigues ECAMS^{a,b}, Assis LR^{a,b}, Vasconcelos MED^{a,b}, Fook SML^{a,b}, Lima VMGDM^{a,b,d}

^a Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil

^b Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (CEATOX-CG), Campina Grande, PB, Brasil

^c Faculdade Maurício de Nassau de Campina Grande (UNINASSAU), Campina Grande, PB, Brasil

^d Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Avaliar a eficácia do soro antivenenoso no tratamento da incoagulabilidade sanguínea em pacientes envenenados pela serpente *Bothrops erythromelas*. **Material e métodos:** O estudo consiste em uma análise documental, de caráter retrospectivo e transversal, com abordagem quantitativa. A amostra foi composta por pacientes vítimas de acidente botrópico atendidos no Hospital Regional de Emergência e Trauma Dom Luiz Gonzaga Fernandes, em Campina Grande (PB), e notificados pelo Centro de Assistência e Informação Toxicológica de Campina Grande (Ceatox-CG) de janeiro a dezembro de 2016. Os dados foram coletados após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 66937817.8.0000.5187). Foram analisados os coagulogramas e as fichas de 86 pacientes e os dados tabulados em planilha (*software* Microsoft Office Excel 2013). As variáveis consideradas neste estudo foram TC (tempo de coagulação) e a quantidade de ampolas de soro antivenenoso necessária para estabelecer a normalidade do processo de coagulação. Como critério de inclusão consideraram-se pacientes que levaram a serpente envolvida no acidente e que foram identificadas como da espécie *B. erythromelas* pelo Laboratório de Animais Peçonhentos e Toxinas (Laptox-UEPB). **Resultados:** Foram analisados 86 pacientes com incoagulabilidade sanguínea, 52 casos foram consideravelmente leves, 31 moderados e três graves. Quanto aos casos leves, 18 pacientes apresentaram normalização da coagulação sanguínea após infusão de quatro ampolas de soro antivenenoso, 18 após seis ampolas, 10 após oito ampolas e seis após 12 ampolas. A normalização da coagulabilidade sanguínea de pacientes com caso moderado ocorreu em 20 pacientes após administração de oito ampolas, sete após 12 ampolas e quatro após 14 ampolas. Em pacientes com quadro grave, a coagulação estabeleceu-se em um paciente após receber 14 ampolas e dois após 16 ampolas. **Discussão:** Os estudos clínicos com soros antiofídicos avaliam a eficácia dos produtos de acordo com a reversão desses sintomas clínicos característicos do envenenamento. No caso de acidentes por *Bothrops*, a eficácia é avaliada pela volta ao tempo de coagulação sanguínea normal. Os dados aqui apresentados mostram que a quantidade de ampolas que o Ministério da Saúde indica para tratamento de casos le-

ves (n = 3), moderados (n = 6), e graves (n = 12) não surte o efeito desejado quando aplicada no tratamento da incoagulabilidade sanguínea em vítimas de ofidismo por *Bothrops erythromelas*. Esse achado pode ser justificado pela ausência da peçonha dessa serpente no pool de venenos usado no Brasil para fabricação do soro antivenenoso, que é construído por outras cinco espécies: *Bothrops jararaca*, *Bothrops jararacussu*, *Bothrops alternatus*, *Bothrops moojeni* e *Bothrops neuwiedi*. **Conclusão:** A incoagulabilidade sanguínea induzida pelo veneno da serpente *Bothrops erythromelas* em suas vítimas é a manifestação sistêmica de maior potencial observada no envenenamento. A não participação do veneno dessa serpente no pool usado para fabricação do soro antivenenoso resulta na necessidade da aplicação de ampolas adicionais para o tratamento da incoagulabilidade sanguínea em pacientes envenenados.

591. PRIMEIRO REGISTRO MULTICÊNTRICO DE HEMOFILIA A ADQUIRIDA DO BRASIL: DADOS CLÍNICOS E TERAPÊUTICOS

Villaca PR^a, Prezotti ANL^a, Renni M^b, Goncalves AV^c, Vanderlei AM^d, Valk P^e, Streva ASC^f, Ribeiro RA^g, Medina SS^h, Ozelo MC^h

^a Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Hemocentro de Goiás (HEMOGO), Goiânia, GO, Brasil

^d Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^e Hemocentro do Mato Grosso, Cuiabá, MT, Brasil

^f Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA), Salvador, BA, Brasil

^g Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

^h Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT Sangue), Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A hemofilia A adquirida (HAA) é uma doença autoimune rara, causada por inibidores que interferem na função do fator (F)VIII. O tratamento visa ao controle do sangramento e à erradicação do inibidor, além do tratamento da doença de base, quando presente. **Objetivo:** Avaliar a manifestação e o desfecho clínico de pacientes diagnosticados com HAA em nove centros de referência do Brasil. **Material e métodos:** Foram incluídos neste estudo pacientes com HAA diagnosticados a partir de 2013, em seguimento em um dos nove centros participantes. Foram analisados dados clínicos, laboratoriais, terapêuticos e desfecho dos casos incluídos. **Resultados:** Foram avaliados 38 pacientes, 16 (42%) do sexo masculino. A mediana foi de 65,5 anos (intervalo interquartil, IIQ 50,2-74,7; min. 9,5 e max. 88,6) e para 16 (42,1%) a HAA foi idiopática. Entre os 21 (55,3%) com HAA secundária, as condições associadas foram 10 (47,6%) doença autoimune, quatro (19%) neoplasia, três (14,2%) puerpério e um (4,8%) para cada situação: HCV, HIV, pós-operatório ou droga. Ao diagnóstico, a mediana do título de inibidor foi de 116,6 unidades Bethesda (UB) (IIQ 0-5; min. 1,5 e max. 1.600) e da atividade de FVIII foi de < 1% (IIQ 0,9-1,5; min. 0 e max. 12), 10 (26,3%) apresentavam FVIII > 2%. Quanto às manifestações hemorrágicas, os eventos mais comuns foram: hematomas, em 31 (81,6%) casos, quatro (12,9%) evoluíram para síndrome compartimental, equimoses (55%), hematúria (21%), hemartrose (7,9%), periprocedimento (5,2%) e cada um dos sintomas, epistaxe, trato gastrointestinal e conjuntival foi presente em 2,6%. Apenas um paciente não apresentou sintomas hemorrágicos (2,6%); 11 (28,9%) não fizeram uso de agentes *bypass*. Entre os demais, 18 (66,7%) fizeram uso exclusivamente de complexo protrombínico parcialmente ativado (CPPa), dois (7,4%) usaram fator VII ativado recombinante (rFVIIa) e sete (25,9%) ambos. A mediana de uso de agentes *bypass* foi de dois dias de tratamento (IIQ 0-5; min. 0 e max. 93), 17 (63%) fizeram uso até cinco dias e três (11,1%) usaram por mais de 30 dias; 36 (94,7%) pacientes usaram imunossupressão para erradicar o inibidor, 12 (33,3%) uso de corticoterapia isoladamente e três (8,3%) apenas ciclofosfamida; 10 (27,8%) fizeram associação de prednisona e ciclofosfamida, cinco (13,9%) de prednisona e azatioprina e um (2,8%) de prednisona e rituximabe; cinco (13,9%) usaram > 3 esquemas terapêuticos. Outros dois (5,3%) não usaram imunossupressão. Do total, 25 (65,8%) pacientes estão em remissão do inibidor e cinco (13,2%) em tratamento. Em 17/25 (68%) pacientes que atingiram remissão, o tratamento usado foi corticoterapia e/ou ciclofosfamida. Nesse coorte, cinco (13,2%) pacientes evo-

luram a óbito, dois (5,3%) por hemorragia, dois (5,3%) por complicações da neoplasia e um (2,6%) por infarto do miocárdio após uso de CPPa. Além desse último caso, seis tiveram complicações associadas ao tratamento, a mais comum foi infecção associada à imunossupressão em quatro pacientes. **Conclusão:** Este estudo representa a maior casuística brasileira sobre HAA. Essa doença, além de incomum, é subdiagnosticada e potencialmente grave. O tratamento deve visar à erradicação do inibidor e nos casos nos quais é necessário o uso de agentes *bypass* para controle dos sangramentos, isso deve ser feito com critério, devido a seu risco trombótico.

592. DEFICIÊNCIA DO FATOR XI: RELATO DE CASO

Franca KAN, Botelho LFB, Campos DB, Filho WAF, Morais MMM, Coutinho PGC, Ventura FAMF, Rodrigues MIA, Lopes VEGQ, Oliveira CR

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Relatar um caso raro de distúrbio da coagulação por deficiência do fator XI, diagnosticado em pré-operatório de correção de desvio de septo e rinoplastia. **Material e métodos:** Seguimento clínico da paciente, bem como da análise dos resultados do coagulograma, para evidenciar o tempo de protrombina (TP), tempo de protrombina parcial ativado (TTPa) e a dosagem dos fatores XI, XII e XIII. **Relato de caso:** M.M.F., 28 anos, feminino, parda, solteira, universitária, natural do Crato (CE), procedente de João Pessoa (PB). Paciente relata ter procurado otorrinolaringologista em 2006 para amigdalectomia e correção de desvio de septo nasal. Foram solicitados exames pré-operatórios que evidenciaram TTPa de 45,9 segundos. Foi encaminhada a um hematologista para investigação e fez novo coagulograma e dosagem dos fatores XI, XII e XIII, que mostraram atividade de FXI abaixo do normal, de 37%. Referiu episódios de epistaxe e hematomas pós-pancadas, na infância, e menstruação com fluxo e duração aumentados, na adolescência. Negou casos na família. No fim de 2014, retornou ao hematologista para orientação da conduta pré-operatória. Foi prescrito ácido tranexâmico, 500 mg/dia, no dia anterior à cirurgia e até quatro dias após. A cirurgia e o pós-operatório evoluíram sem intercorrências. **Discussão:** A deficiência do FXI tem origem autossômica recessiva, porém de dominância incompleta, acomete tanto pacientes homozigóticos quanto heterozigóticos. Tal distúrbio é resultante de mutações no gene do FXI, localizado no braço longo do cromossomo 4 (4q35). As manifestações clínicas mais comuns são hemorragia após traumas ou procedimentos cirúrgicos e hemorragia abundante e/ou prolongada durante a menstruação. No entanto, a propensão aos sangramentos não guarda relação com os níveis de FXI. Outra importante característica é a maior predisposição desses sangramentos em locais com grande ativação do sistema fibrinolítico, como as mucosas oral, nasal e geniturinária. O tratamento é alicerçado na reposição do FXI e encontra-se indicado na vigência de sangramentos ou no preparo pré-cirúrgico. **Conclusão:** O estudo demonstra a importância de uma detalhada anamnese pré-operatória que investigue, especialmente, antecedentes de menorragia e sangramentos após traumas ou procedimentos cirúrgicos, a fim de evitar intercorrências no trans e no pós-operatório.

593. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA REFRATÁRIA E RECIDIVADA: RELATO DE CASO

Negreiros ES, Siva GF, Mo SKG, Chiattonne A, Chiattonne RR, Chiattonne CS

Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar caso clínico de paciente com PTT refratária e recidiva tardia. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de prontuário médico fornecido pelo Hospital Samaritano de São Paulo. **Relato de caso:** A.R., feminino, 46 anos em 2011, com anemia e plaquetopenia, aumento de DHL e esquizócitos, após uma semana evoluiu com cefaleia e convulsões. Coombs direto negativo e diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Sorologias para hepatites e HIV negativas. Alterações de pele, FAN positivo e diagnóstico de síndrome Crest. Mielograma, tomografia de crânio, líquido e eletroencefalograma normais. Pulso com solumedrol, plasma fresco congelado e após 18 plasmáfereze baixa resposta. Mantida plasmáfereze e iniciadas outras linhas de tratamento até obtenção do rituximab: vincristina, azatioprina e ciclofosfamida sem resposta. Iniciado rituximab semanal 375 mg/m²

por quatro semanas, após terceira semana e 43^a plasmáfereze apresentou melhora clínico-laboratorial. Seis anos após paciente apresenta recidiva da PTT com ADAMST 13 < 0,02 UI/mL (VR > 0,5 UI/mL). Pulso de solumedrol, plasmáfereze e rituximab 1.000 mg D1 e D15 sem resposta. N acetilcisteína em doses altas por 10 dias com melhora transitória de plaqueta. Novo ciclo de rituximab, 375 mg/m² semanal por quatro semanas com remissão da doença. Mantém prednisona 5 mg sem plasmáfereze, com programação de esplenectomia se nova progressão de doença. **Discussão:** PTT é uma doença rara, cursa com anemia microangiopática, plaquetopenia grave e isquemia de órgãos relacionada à disseminação microvascular de trombos rico em plaquetas e fator de von Willebrand (FvW). Está relacionada à deficiência de ADAMST13 que cliva os multímeros de FvW. Associada ao HIV, transplante, drogas (ciclosporina, quinino e ticlopidina), doenças autoimunes e gravidez. A paciente tinha síndrome Crest, que pode se relacionar à PTT. Doença refratária ocorre quando plasmáfereze e corticoides não produzem resposta satisfatória com persistência da plaquetopenia, anemia e esquizócitos ou retorno dos sintomas 30 dias após o término da plasmáfereze. A paciente tem critérios de refratariedade, pois, nas duas apresentações da doença, não obteve resposta satisfatória. A primeira linha de tratamento é baseada em plasmáfereze terapêutica com ou sem esteroides. PTT refratária deve excluir infecção, malignidades e drogas. Após isso, pode-se intensificar a plasmáfereze, pulso de corticosteroide e rituximab. Vincristina, micofenolato, ciclosporina e ciclofosfamida também podem ser feitas. Atualmente rituximab é preferido em PTT refratária e drogas imunossupressoras são usadas após. Novas drogas como N acetilcisteína inibem a aderência das plaquetas ao endotélio através da redução do tamanho dos multímeros do FvW. Inibidor do proteassoma bortezomibe e recentemente um inibidor da interação do FvW-glicoproteína 1b caplacizumabe em estudos fase 2 com boas respostas. A esplenectomia tem bons resultados, pode eliminar o clone de linfócitos produtor de anticorpos que inibem a ADAMST13. **Conclusão:** PTT é uma microangiopatia trombótica rara e grave que necessita de diagnóstico e tratamento precoce. São necessárias terapias inovadoras e mais estudos para que melhore o prognóstico da PTT principalmente refratária e recidivada.

594. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: PRELIMINARY RESULTS OF THE HEMFIL COHORT STUDY

Jardim LL^{a,b}, Chaves DG^c, Brommonschenkel C^a, Santana MAP^c, Cerqueira MH^d, Prezoti A^e, Lorenzato CS^f, Franco V^g, Bom JVD^{b,h}, Rezende SM^a

^a Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Leiden University Medical Centre (LUMC), Leiden, The Netherlands

^c Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brazil

^d Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brazil

^f Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brazil

^g Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Curitiba, SC, Brazil

^h Centre for Clinical Transfusion Research, Sanquin & Department of Clinical Epidemiology, Leiden, The Netherlands

Background: Inhibitors are the most serious complication in patients with hemophilia A (HA). The reason why only 30% of the patients with HA develop inhibitors is still not completely understood. **Aim:** This study aims to describe the clinical characteristics of patients included in the HEMFIL study, an ongoing prospective Brazilian cohort study on risk factors for inhibitor development. **Methods:** Previously untreated patients (PUPs) have been followed up to 75 exposure days (ED) or until inhibitor development. Clinical characteristics were collected using standardized forms. Number of events and respective percentages were calculated for the categorical variables and the median with interquartile range (IQR) for the continuous variables. **Results:** Currently, 61 HA patients (FVIII:C < 2%) are included. The median age at inclusion was 10 months [IQR, 6.0-13.8], median weight 9 kg [IQR, 7.5-10]. Patients were predominantly white (62.4%), blood group O

(29.5%) and were diagnosed because of bleeding symptoms (83.6%). The majority were born by caesarean section (68.9%) with median gestation age of 39.0 weeks [IQR, 38.0–40.0] and median time of breastfeeding 16.0 weeks [IQR, 4.0–24.0]. Considering the FVIII replacement, all the included patients are under Advate® (Shire, USA), of whom 83.6% are on a prophylaxis basis. More than five consecutive exposure days were prescribed for 10 patients (16.4%). Family history of hemophilia was reported in 49.2%, of whom 3.3% also have family history of inhibitor. Intron 22 inversion is present in 23 patients (37.7%) and intron 1 is present in 1 (1.6%). Allergies were reported by 16.4% patients. A total of 33 patients have completed follow-up, of whom 17 (27.8%) with 75 ED without inhibitor and 16 (26.2%) developed inhibitor. The median exposure days at time of inhibitor development was 16 [IQR, 6.5–26.5]. **Conclusion:** In this cohort, 26.2% of patients with HA developed inhibitor under exclusive use of Advate® with a median of 16 ED. Most patients are white, have family history of hemophilia, were diagnosed because of bleeding symptoms and are on prophylaxis. The inclusion of more patients and a longer follow-up will allow a more appropriate analysis of risk factors for inhibitor development. **Supported by:** CAPES, Fapemig and CNPq.

595. IMMUNOLOGICAL PROFILE OF PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: RESULTS FROM THE HEMFIL STUDY

Jardim LL^{a,b}, Chaves DG^c, Silveira-Cassete AC^a, Silva ACSE^a, Santana MAP^c, Cerqueira MH^d, Prezoti A^e, Franco V^f, Lorenzato CS^g, Bom JVD^h, Rezende SM^a

^a Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Leiden University Medical Centre (LUMC), Leiden, The Netherlands

^c Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brazil

^d Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brazil

^f Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Curitiba, SC, Brazil

^g Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brazil

^h Centre for Clinical Transfusion Research, Sanquin & Department of Clinical Epidemiology, Leiden, The Netherlands

Background: The development of inhibitors is the most serious complication in patients with hemophilia. Previous cross-sectional studies evaluated the effect of factor VIII replacement on the immunological profile of hemophilia A (HA) patients, but no study investigated this in previously untreated patients (PUPs). **Aim:** This study aims to investigate the immunological profile of PUPs with HA in comparison with non-hemophiliac, age-matched, healthy boys. **Patients/methods:** A panel of chemokines and cytokines was evaluated in the plasma of 40 PUPs with HA and 47 healthy controls. The presence of microparticles (MPs) was assessed in the plasma of 32 PUPs with HA and 47 controls. **Results:** Levels (in pg/mL) of CXCL8 (median: 118.7; interquartile range [IQR]: 76.2–221.1; $p = 0.0001$), IL6 (median: 17.4; IQR: 3.7–52.7; $p = 0.0021$), IL4 (median: 0; IQR: 0–13.3; $p = 0.0437$), IL10 (median: 8.2; IQR: 0–17.7; $p = 0.0009$), IL2 (median: 0; IQR: 0–11.7; $p = 0.0192$) and IL17A (median: 107.8; IQR: 10.9–159; $p < 0.0001$) were increased in PUPs compared with controls. Otherwise, patients presented lower levels of CXCL10 (median: 2,902; IQR: 1,989–3,565; $p = 0.02$) and CCL2 (median: 303; IQR: 251.3–588.2; $p < 0.0001$) in comparison with controls. When compared with controls, PUPs with HA presented higher levels of microparticles derived from endothelium (median: 8.3; IQR: 3.8–15.2; $p = 0.0019$) erythrocytes (median: 13.5; IQR: 7.8–19.1; $p = 0.0046$), platelets (CD41a; median: 29.1; IQR: 8.1–206.2; $p < 0.001$), leucocytes (median: 9.5; IQR: 5.6–22.7; $p = 0.0150$), neutrophils (median: 5; IQR: 3.5–8.4; $p = 0.0008$), and T lymphocytes (median: 6; IQR: 3.7–9.1; $p = 0.0054$). **Conclusions:** PUPs with HA, in comparison with healthy controls, present a prominent pro-inflammatory status characterized by high levels of CXCL8, IL6, IL2 and IL17A, balanced with higher levels of IL10. A longer follow-up of this cohort will allow the investigation of potential immunological biomarkers involved in inhibitor development. **Supported by:** CAPES, Fapemig and CNPq.

596. MORTALITY OF HEMOPHILIA IN BRAZIL: FIRST REPORT

Jardim LL^{a,b}, Bom JGVD^{b,c}, Deelder CC^{b,c}, Gouw SC^b, Cherchiglia ML^a, Rezende SM^a

^a Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Department of Clinical Epidemiology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

^c Center for Clinical Transfusion Research, Sanquin, Leiden, The Netherlands

Background: Brazil has the fourth largest population of hemophilia patients in the world, accounting for 11,857 individuals registered in 2015 (World Federation of Hemophilia, 2015). However, mortality rates over the years in this population are unknown. **Aim:** To analyse the hemophilia mortality ratio in Brazil from 1997 to 2014, using the Brazilian National Mortality Information System (SIM) as a data source. **Methods:** Deaths of patients with hemophilia were identified according to the 10th International Classification of Diseases (ICD-10). Standardized mortality ratios (SMR) were calculated to estimate the rate of overall death of patients with hemophilia relative to that of the Brazilian general male population. Data were adjusted for age and calendar period. To compare the mortality rate over the years, direct standardization was performed using WHO standardization as an external standard weight factor. Statistical analyses were performed using Stata (STATA Corp LP, USA). **Results:** From January 1997 to December 2014, 821 (94%) patients with hemophilia A (HA) and 53 (6%) with hemophilia B (HB) were identified. Mortality of patients with HA was 22% higher when compared with the general male population (SMR 1.22, CI 1.13–1.30). SMR decreased over the years, except for the period between 1997–1999, which might have suffered an influence of underreported deaths. Hemorrhage was the most frequent cause of death related to hemophilia, described in 268 patients (30.7%). Of these, 142 (53%) presented intracranial hemorrhage. The frequency of HIV related to hemophilia decreased from 1997 (26.5%) to 2014 (12.2%). Otherwise, deaths related with cardiovascular disease increased from 11% to 24% in the same period. A total of 130 (14.9%) deaths were related to hepatitis infection, of whom 110 (84.6%) also presented other liver diseases. **Conclusion:** HA patients have a higher risk of death in comparison with the general male population. Intracranial hemorrhage is still an important cause of death in Brazilian patients with hemophilia. Death due to cardiovascular disease has increased over the years, following the same tendency observed in the developed world. **Funding:** CAPES (CSF-PVE 88887.115956/2016-00).

597. ANÁLISE DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES HEMOFÍLICOS SUBMETIDOS AO TRATAMENTO PROFILÁTICO COM FVIII EM SEGUIMENTO NO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA (CHS)

Filho IF, Santos EAD, Cliquet DB, Goncalves MA, Cliquet MG

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

Introdução: Hemofilia A trata de um distúrbio hemorrágico hereditário ligado ao cromossomo X, caracterizado por uma deficiência na produção do fator VIII. O quadro clínico consiste na predisposição na ocorrência de eventos hemorrágicos cujos padrões estão associados intrinsecamente à gravidade da doença. Demonstra-se que a hemofilia A interfere negativamente na qualidade de vida do indivíduo com destaque para a artropatia hemofílica. Apesar do tratamento episódico com FVIII existente em âmbito hospitalar, surge o tratamento profilático como uma modalidade terapêutica mais eficaz na melhoria da qualidade de vida. **Objetivo:** Mensurar e comparar a qualidade de vida dos pacientes hemofílicos em seguimento no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS) submetidos aos tratamentos episódico. **Material e métodos:** Os pacientes hemofílicos foram selecionados e entrevistados com o questionário SF36 e posteriormente divididos em dois grupos: (1) tratamento episódico e (2) tratamento profilático. As pontuações posteriormente foram analisadas e comparadas. **Resultados:** Todos os indivíduos da amostra apresentam gênero masculino, todos apresentam hemofilia A (forma grave: 79%, moderada: 15% e leve: 6%) com mediana de 22 anos. Estão em tratamento episódico 25,81% e 74,19% em tratamento profilático. Na comparação entre os tratamentos em hemofílicos A grave, podemos destacar um aumento de mediana em limitação por aspectos físicos (variação: 17) ($p =$

0,032), dor (variação: 31) ($p = 0,072$), estado geral de saúde (variação: 6) ($p = 0,393$) e aspectos emocionais (variação: 8) ($p = 0,000$). A variação máxima das medianas na comparação dos tratamentos entre os grupos etários foi de 25 (menor ou igual a 26 anos) ($p = 0,046$) e 38 (maior do que 26 anos) ($p = 0,000$). **Discussão:** Leves divergências clinicodemográficas de nossos resultados se devem à amostra comparativamente menor. **Resultados:** Houve melhorias em parte das dimensões do SF-36 na comparação entre os tratamentos, principalmente em relação à hemofilia A grave e aos pacientes mais velhos.

598. PERFIL DO ATENDIMENTO AO HEMOFÍLICO NO SERVIÇO DE EMERGÊNCIA HEMATOLÓGICA DO HEMOPE – 2016

Guimaraes TMR^{a,b}, Costa NCM^b, Farias ACDN^{a,b}, Sangi IAF^{a,b}, Amaral CLBD^{a,b}, Oliveira KML^{a,b}, Silva PALE^{a,b}, Bezerra MGA^b, Costa IM^b

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

^b Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma coagulopatia hereditária recessiva ligada ao cromossomo X, causada pela deficiência ou disfunção das glicoproteínas plasmáticas denominadas fator VIII, na hemofilia A, ou fator IX, na hemofilia B, resulta no prolongamento do tempo de sangramento. A compreensão do comportamento clínico e epidemiológico de doenças hematológicas é fundamental para a instituição de medidas protetoras de saúde e depende de um sistema de informação ou na avaliação de grupos vulneráveis. Portanto, o conhecimento do perfil do atendimento prestado aos hemofílicos que frequentam um serviço de emergência constitui importante ferramenta de planejamento de ações em saúde. **Objetivo:** Analisar o perfil do atendimento ao hemofílico no serviço de emergência hematológica do Hemope, de janeiro a dezembro de 2016. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo do tipo série de casos, aprovado pelo parecer CEP-Hemope 2.176.507 e CAEE 69493417.7.0000.5195. A população do estudo foi constituída por 829 hemofílicos. O estudo foi feito através da coleta e análise dos dados secundários dos prontuários físicos e eletrônicos do Sistema de Informação SOULMV. A coleta de dados foi feita de maio a julho de 2017. **Resultados:** Verificamos 565 atendimentos no ano. Entretanto, apenas 194 (23%) dos hemofílicos foram atendidos na emergência. Constatamos que 125 (22%) foram atendidos 1-2 vezes, seis hemofílicos foram responsáveis por 120 (21%) dos atendimentos, dos quais um deles foi atendido 39 vezes. Os atendimentos ocorreram 62% no horário das sete às 19 horas. 1) *Variáveis sociodemográficas e clínicas:* Todos eram do sexo masculino, faixas etárias predominantes 20-30 anos (23%) e 30-40 anos (20%); cor parda (58%), 8-11 anos de estudos (29%); tinham hemofilia A (83%), do tipo grave (47%) e moderado (37%). 2) *Motivo do atendimento:* Sangramentos 513 (91%), decorrentes de traumas 236 (46%) e por esforço 174 (34%). Entre os atendimentos por outras causas, identificamos cefaleia (27%), arbovirose (25%), infecção (22%) e dor abdominal (14%). 3) *Tipo de sangramento:* Identificamos 539 sangramentos, osteoarticulares 64% (joelhos 35% e cotovelos 25%), musculares 22% (ilíopsoas 33% e coxa 22%) e mucosas 14% (gingival 36% e uretral 32%). 4) *Tipo de medicação:* As principais medicações administradas foram os fatores de coagulação (70%) e analgésicos (morfina e dipirona, 22%). 4) *Encaminhamentos:* Verificamos 150 (27%) para Ambulatório (43%), Ortopedia e Fisioterapia (13%) e Odontologia (12%). **Discussão:** Constatamos alto número de atendimentos. O principal motivo da procura do atendimento foram sangramentos decorrente de traumas, o mais frequente foi o osteoarticular nos joelhos. Entre os atendimentos por outras causas, verificamos cefaleia, arbovirose e infecção. As principais medicações administradas foram fatores de coagulação e analgésicos. Os principais encaminhamentos feitos foram para o ambulatório, ortopedia e fisioterapia. **Conclusão:** Há necessidade de conscientizar os hemofílicos sobre a importância de acompanhamento ambulatorial multidisciplinar.

599. EDUCAÇÃO DA PESSOA COM COAGULOPATIA: UMA ESTRATÉGIA AUDIOVISUAL

Careta FP, Martins TO, Paneto GG

Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

Introdução: As desordens hemorrágicas afetam parte significativa da população, estão divididas naquelas nas quais a disfunção ocorre em compo-

nentes da parede vascular, em plaquetas ou na cascata da coagulação. Muitas vezes o diagnóstico dessas coagulopatias é comprometido pela falta de corpo técnico capacitado ou de condições laboratoriais que permitam os exames necessários. Paralelamente a isso, encontram-se pacientes que, sem o diagnóstico e sem informações adequadas sobre sua doença, não conhecem o mecanismo da patologia, as opções de tratamento e a importância do tratamento. Entre as patologias mais comuns estão as hemofilias e a doença de von Willebrand. Ambas essas coagulopatias apresentam em comum a degeneração crônica de alguns tecidos, em especial o desenvolvimento de artrose e problemas uterinos em mulheres com doença de von Willebrand. Por desconhecer a evolução da doença e a importância da fazer uso da terapia adequada, muitos pacientes não buscam por melhores condições de tratamento e de melhoria de qualidade de vida. **Objetivo:** Aumentar a divulgação e informação para o público alvo, portadores de coagulopatias, sobre os mecanismos moleculares envolvidos com o desenvolvimento dessas desordens, o seu prognóstico, as opções de tratamento e a importância do tratamento. **Material e métodos:** Após levantamento dos conceitos mais importantes relacionados com as principais coagulopatias, foi feito um rigoroso levantamento de material bibliográfico disponível no site www.pubmed.com para a obtenção de informações relevantes sobre essas desordens. O conteúdo foi trabalhado para facilitar o entendimento por leigos. Foram então elaborados vídeos educativos que foram colocados em canal do YouTube. **Resultados:** Foram preparados até o momento dois vídeos sobre hemofilia e três sobre doença de von Willebrand. Apenas os vídeos sobre hemofilia foram colocados no YouTube. De acordo com estatísticas do canal, os vídeos somam 1.164 visualizações; 57% foram feitas por pessoas do sexo masculino; a faixa que mais visualizou está entre 35 e 44 anos, seguida pela população de 25 a 34 e pela população de 45 a 54. **Discussão:** Por se tratar de um tema complexo para leigos, o entendimento sobre coagulopatia tem sido um obstáculo para pessoas com essas desordens. A criação de ferramentas de fácil entendimento é útil para o melhor entendimento de suas condições. **Conclusão:** Os vídeos têm sido acessados em sua grande maioria por adultos. Supõe-se que possam ser pais ou pacientes. A visualização por crianças e adolescentes até 17 anos é inexpressiva. A estratégia usada para a divulgação de coagulopatias tem atraído em sua maioria adultos.

600. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS DO TTPA DOSADO PELO SISTEMA CASCADE (POC) EM RELAÇÃO AO TTPA DOSADO PELO MÉTODO COAGULOMÉTRICO (ACLTOP350)

Myazi MEL, Freitas CIW, Oliveira LAM, Mourad SC, Arantes MLC

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) é um teste que avalia todos os fatores de coagulação, exceto o FVII e o FXIII, é sensível a reduções dos fatores II, V, VIII, IX, X, XI, XII, pré-caliceína (fator Fletcher) e cininogênio de alto peso molecular (fator de Fitzgerald). Esse exame é usado na detecção de deficiências congênitas e adquiridas dos fatores da via intrínseca da coagulação, na monitoração da heparina não fracionada e na triagem de anticoagulante lúpico, além de ser usado como teste de triagem pré-operatória. Atualmente, estão disponíveis no mercado equipamentos de *point of care* (POC) que visam à geração rápida de resultados para possibilitar ações efetivas clinicamente em pouco tempo. Um desses equipamentos é o Cascade POC, que tem metodologia similar a outros testes de TTPA, ou seja, o teste consiste na recalcificação do plasma na presença de fosfolípido (substituto de plaqueta) e um ativador, com a mensuração subsequente do tempo de formação do coágulo. **Material e métodos:** Em julho de 2017, foram avaliadas 40 amostras coletadas em tubo com citrato, com solicitação de dosagem de TTPA pelo método coagulométrico (ACL Top). De todas as amostras, foi separada, antes da centrifugação, uma alíquota do sangue total citratado para ser feito o mesmo teste no equipamento Cascade POC. Nos dois métodos foi avaliado o resultado de TTPA expresso em segundos (seg), foram considerados valores normais entre 22,5-33,8 seg para o ACL Top e 22,5-36,5 seg para o Cascade POC. **Resultados:** Foi observada uma concordância qualitativa de 92% dos casos. A sensibilidade da alteração do TTPA do Cascade para o ACL top foi de 86% e a especificidade de 100%. O valor preditivo positivo obtido foi de 100% e o negativo de 80%. **Discussão:** Apesar de existir uma concordância qualitativa entre os testes, verificou-se que, quando analisados quantitativamente os resultados, seis amostras apresentaram variação superior a 30%. Tal fato pode ser explicado pela diferença de matéria-prima usada em cada teste, uma vez que o sangue total

com heparina quando deixado em temperatura ambiente pode exibir uma diminuição progressiva dos resultados do TTPA, pois ocorre a liberação do fator 4 plaquetário (PF4) que neutraliza o efeito da heparina. Isso não ocorre no método coagulométrico convencional, pois se usa plasma citratado. Sem embargo, dessas amostras, apenas duas apresentaram resultados qualitativos distintos do padrão-ouro. A terceira amostra com valor distinto estava com resultado próximo ao *board line* e apresentou variação de apenas 12%. **Conclusão:** Observou-se que existe uma alta porcentagem de concordância qualitativa entre os resultados e o teste POC apresentou uma boa especificidade nos casos de TTPA com valores normais. A principal vantagem do POC é a determinação do resultado rápido, o que pode ter grande impacto na conduta médica, porém deve ser usado como complementação na triagem, não se abandona o uso do método convencional.

601. SYSTEMATIC MOLECULAR ANALYSIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS IN A COHORT FROM BOGOTÁ, COLOMBIA

Yunis LK^a, Linares A^{b,c}, Yunis JJ^{a,d}

^a Grupo de Patología Molecular, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia

^b Grupo de Onco-hematología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia y Fundación Hospital de la Misericordia, Bogotá, Colombia

^c Programa de Hemofilia, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, Colombia

^d Departamento de Patología, Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Introduction and objectives: Hemophilia A is an X-linked recessive disorder and the second most common bleeding disorder with a global incidence of 1 in 5,000 live born males. Worldwide, there are approximately 178,500 individuals who have the condition, and of these, 60% have the severe form of the disease (plasma level of FVIII:C below 1%). Intron 22 and intron 1 represent the most frequent molecular alterations found in severe hemophilia A patients with a frequency of 45-50% and 0.5-5%, respectively. Individuals with inversion 22, inversion 1, deletions and nonsense mutations usually have the severe form of the disease and increased risk for developing inhibitors during treatment. Here we propose a cost-effective systematic approach for the identification of molecular alterations in HA patients. **Materials and methods:** After informed consent, we collected blood samples from 33 male patients and 8 females (6 patients' mothers and two patients' sisters). Twenty-seven male patients were severe, five moderate and one mild HA. First, for inversion 22 and inversion 1 testing, inverse shifting PCR was used. Patients negative for inversion 22 and inversion 1 were then analyzed by High Resolution Melting for all 26 exons, followed by Sanger sequencing. **Results:** Fourteen out of 33 samples showed inversion 22 (42.4%), inversion 1 3/33 (9.1%) and large deletions in 3/33 patients (9.1%). Between the women included, two tested positive for inversion 22 (2/8, 25%), one for inversion 1 (1/8, 12%) and one for large deletion (1/8, 12%). The two sisters tested normal. Large deletions were confirmed by Affymetrix microarray analysis in three patients. After HRM and Sanger sequencing, we identified the pathogenic variant in 11 out of 33 patients, seven missense, two nonsense and two frameshift variants. **Conclusions:** By this cost-effective systematic approach, we identified for the first time in Colombia that 94% of our patients carried inversion 22, inversion 1, deletions or variations in coding sequence. These results are similar to results found in other populations. Current analysis is underway in order to identify the molecular alteration in the remaining two out of 33 of patients that were negative by this approach. **Keywords:** Hemophilia A; X-linked; Factor VIII; Colombia.

602. UM CASO DE SÍNDROME DE EVANS DEVIDO A SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE (SAF)

Vilela PNS, Koneski JM, Ferreira DC, Mota DP

Hospital Regional Homero de Miranda Gomes, São José, SC, Brasil

Objetivo: Descrever a apresentação clínica e terapêutica instituída frente a um caso grave de SAF. **Material e métodos:** Este relato foi baseado na revisão de dados do prontuário registrados no Hospital Regional Homero de Miranda Gomes, SC. **Relato de caso:** F.B.V., masculino, 41 anos, testemunha de Jeová, deu entrada na emergência do HRSJ em julho de 2016, com astenia, fadiga, cefaleia intensa, icterícia e náuseas

com evolução de uma semana. História prévia de TVP e PTI secundária a SAF (fevereiro de 2016); em uso de marevan desde então. Ao exame físico: orientado, hipocorado, icterício, taquicárdico. Exames: Hb 6,28 g/dL; Ht 19,1%; leucócitos 4.487 p/mm³; plaquetas 54.460/mm³; reticulócitos 3,3% (66.000/mm³); bilirrubina total 1,85 mg/dL e indireta 1,07 mg/dL; LDH 1.098 U/L; INR 1,1; TTPA 1,9s- com Coombs direto +. Outra alteração laboratorial importante é a presença de TTPA alargado, além da presença do anticorpo anticardiolipina IgM+. No primeiro dia de internação iniciou-se prednisona de 1 mg/kg e oxigenioterapia. No terceiro houve piora dos sintomas com queda da Hb/Ht (3,8 g/dL/12%) e plaquetas (12.000/mm³), foi indicada a pulsoterapia com metilprednisolona de 1 g/dia durante três dias, associada à imunoglobulina humana 0,4 g/kg/dia durante cinco dias. Entre o quarto e o oitavo dias houve estabilização dos índices hematimétricos, com melhoria a partir do novo. Após a pulsoterapia, o paciente foi mantido com prednisona até a alta hospitalar. Teve diagnóstico de SE (anemia e plaquetopenia autoimune) devido a SAF. Subsequentemente, foi esplenectomizado e desde então mantém-se anticoagulado. **Discussão:** A SAF é uma desordem autoimune caracterizada por eventos tromboembólicos principalmente venosos, decorrentes de um grupo de autoanticorpos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico e anti beta-2-glicoproteína I); o diagnóstico é firmado pela presença de pelo menos um dos anticorpos, que devem ser positivos em pelo menos duas ocasiões com intervalo de 12 semanas, associado a trombose vascular ou aborto recorrente. Além das manifestações tromboembólicas, pode apresentar-se com trombocitopenia devido a PTI (20-45%). Mais raramente pode estar associada à anemia hemolítica autoimune. O tratamento de primeira linha baseia-se em glicocorticoides, pode ser necessário também o uso de imunoglobulina humana. Deve-se ressaltar que em casos de anemia hemolítica autoimune a transfusão de hemoconcentrado deve-se restringir aos pacientes que apresentarem instabilidade hemodinâmica e, quando indicada, deve-se, idealmente, ser feita após a dose de corticoide. O paciente não apresentou necessidade de transfusão de hemoconcentrado, pois se manteve hemodinamicamente estável durante a internação. Devido ao diagnóstico de SAF com trombose recente, há necessidade de anticoagular esses pacientes para prevenção de futuros episódios tromboembólicos. Após normalização da plaquetometria, o paciente voltou a ser anticoagulado com marevan e fez seguimento ambulatorial com programação de esplenectomia eletiva. A esplenectomia é uma terapia eficaz em pacientes que apresentam anemia e plaquetopenia autoimune com uma taxa de cura de aproximadamente 60%. **Conclusão:** O diagnóstico de SAF deve sempre ser aventado e investigado em pacientes que apresentem TVP e citopenias autoimunes. A pulsoterapia e a imunoglobulina humana foram determinantes para o desfecho clínico favorável. A esplenectomia tem papel importante como terapia de segunda linha.

603. MOLECULAR CHARACTERIZATION OF TYPE 2 VON WILLEBRAND DISEASE

Freitas SS^a, Chaves DG^b, Rodrigues CV^c, Prezotti ANL^d, Renni MS^e, Oliveira LCO^f, Rezende SM^a

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brazil

^c Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brazil

^d Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brazil

^e Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^f Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Introduction: Von Willebrand disease (VWD) is the common inherited bleeding disorder. Type 2 VWD is characterized by qualitative deficiency of VW factor (VWF) and is classified in subtypes 2A, 2B, 2M, and 2N. The purpose of this study is to characterize the molecular basis of type 2 VWD in a cohort of Brazilian patients. **Methodology:** Eligible patients presented bleeding symptoms and ≥ 2 tests revealing vWF:Rco/vWF:Ag ratio below 0.7. Five pairs of primers were designed to amplify exons 17, 18, 19, 20, and 28 of the VWF gene. The amplified fragments were sequenced in Genetic Analyzer 3130 (Applied Biosystems). The sequences obtained were compared to wild-type allele (CCDS8539.1 from NCBI) using the BioEdit and Sequence

Alignment program (version 7.2.5). ISTH database of VWD mutations was checked when a base change was found. **Results:** Samples from 32 patients belonging to 28 families with type 2 VWD were included; median age of 37 years (interquartile range: 22.5–48.5), 65% female. So far, exon 28 was sequenced in 29 patients (90.6%), of whom exon 18 and 20 were sequenced in five (15.6%) and seven (21.8%), respectively. A total of eight mutations were identified in association with type 2 VWD and all are registered in the ISTH database (Table 1). The bleeding score (BS, ISTH 2011) was applied in 27 patients (84.3%), of whom three (9.3%) presented value BS > 3 (two males) and > 5 (one female). Another 10 base changes were found, all of which are reported in the ISTH or NCBI databases (Table 2). **Conclusions and perspectives:** So far, we identified seven different mutations associated with type 2 VWD and 10 polymorphisms; all changes were reported in published databases. We confirm that the molecular characterization of type 2VWD sequencing is useful in the definition of the diagnosis of the disease. This is an ongoing study, and additional molecular defects will be reported upon completion of the work. **Funding:** FAPEMIG, Fundação Hemominas and CAPES.

604. QUALIDADE DE VIDA ASSOCIADA AO COMPROMETIMENTO MUSCULOESQUELÉTICO E ATIVIDADE FUNCIONAL DE PESSOAS COM HEMOFILIA EM UM HEMOCENTRO NO BRASIL

Lorenzato CS^a, Brito LMS^b, Pacheco LRL^b, Cat MNL^b

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil

^b Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A hemofilia proporciona alterações musculoesqueléticas que podem influenciar na feitura das atividades diárias e na qualidade de vida. **Objetivo:** Avaliar esse comprometimento. **Material e métodos:** Foram usadas ferramentas que avaliam o comprometimento articular – Escore Clínico de Gilbert (EC), independência funcional – *Function Independence Score* (Fish) e qualidade de vida (Haemo-QoL e Haemo-A-QoL) – em pacientes acompanhados no Hemepar-Curitiba. Foram avaliados 128 pacientes de quatro a 69 anos, divididos em quatro grupos, conforme os questionários de QoL. **Resultados:** Observou-se que os indivíduos mais jovens e com hemofilia leve têm menor comprometimento articular e no desenvolvimento de suas atividades diárias, no entanto não houve diferença significativa no escore de QoL conforme a faixa etária, e sim correlação moderada entre o EC e o QoL em adolescentes e adultos, assim como correlação moderada negativa entre FISH e o QoL, nesse grupo. **Conclusão:** As alterações musculoesqueléticas não determinam a qualidade de vida desses indivíduos.

605. AVALIAÇÃO DOS ASPECTOS DETERMINANTES DE QUALIDADE DE VIDA DE PESSOAS COM HEMOFILIA EM UM HEMOCENTRO NO BRASIL

Lorenzato CS^a, Brito LMS^b, Pacheco LRL^b, Cat MNL^b

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil

^b Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma doença rara que, devido à ausência de um fator de coagulação, se caracteriza por causar sangramentos de difícil controle, principalmente articulares e musculares. No decorrer da vida, esses sangramentos, sem tratamento adequado, podem evoluir com degeneração osteomuscular, conhecida como artropatia hemofílica, que pode determinar atrofia muscular e anquilose da articulação afetada, com graves limitações de movimento (Gilbert, 2000). O tratamento da hemofilia é multidisciplinar, abrange cuidados hematológicos, ortopédicos, fisioterapêuticos, de assistência de enfermagem, psicológicos e de serviço social. O tratamento hematológico consiste na reposição, em demanda, do fator de coagulação (VIII ou IX) faltante nas hemorragias agudas e em infusão profilática, para prevenção dos danos articulares (Lambert, 2014). **Objetivo:** Avaliar a qualidade de vida (Haemo-QoL e Haemo-A-QoL), e seus determinantes, em pacientes acompanhados no Hemepar-Curitiba. **Material e métodos:** Foram ava-

liados 128 pacientes de quatro a 69 anos, divididos em quatro grupos, conforme os questionários de QoL. **Resultados:** Nos adultos os domínios “saúde física” e “esportes e lazer” receberam as maiores pontuações, mas os domínios “visão de si mesmo”, que questiona sentimentos de vergonha e inveja em relação a outros indivíduos sem hemofilia, e “saúde física” foram os que apresentaram forte correlação com pior qualidade de vida, enquanto nos adolescentes os domínios que apresentaram forte correlação com pior qualidade de vida foram “saúde física” e “outras pessoas”, que exploram o impacto das limitações de movimento e dor relacionadas às hemartroses e os sentimentos de diferença e exclusão. Já nas crianças escolares, os domínios que impactaram na qualidade de vida total de forma negativa foram “família” e “sentimentos”. O domínio “família” investiga superproteção e o fato de a hemofilia causar problemas familiares. **Discussão:** O tratamento da hemofilia no Brasil atravessa um momento de transição e o uso de ferramentas de avaliação assume extrema importância. **Conclusão:** Dessa forma, se podem descrever as características da população hemofílica brasileira e delinear novas estratégias que visem a melhorar o acompanhamento clínico e a qualidade de vida dos pacientes e possibilitar que possam pensar em ter um futuro diferente.

606. DEFICIÊNCIA DO FATOR DE HAGEMAN SEM ACHADOS CLÍNICOS: RELATO DE CASO

Coutinho PGC, Rodrigues JC, Filho WAF, Ventura FAMF, Campos DB, Moraes MMM, Frana KAN, Rodrigues MIA, Lopes VEGQ, Botelho LFB

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de um paciente que buscou atendimento com um hematologista por tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) alargado em exames pré-operatórios, sem clínica de sangramento, e descobriu, assim, a deficiência do fator XII (FXII) em investigação clínica. **Material e métodos:** O trabalho foi elaborado mediante avaliação da história clínica, do exame físico e dos dados laboratoriais colhidos durante o seguimento clínico do paciente. **Relato de caso:** F.V.F., 21 anos, masculino, estudante, natural e procedente de João Pessoa (PB), buscou serviço de hematologia por encaminhamento da cirurgia geral, que, durante rotina pré-operatória, identificou um resultado de TTPa alargado sem clínica associada. Negou comorbidades, hemotransfusões, cirurgias prévias de grande porte ou uso de medicações diárias, assim como etilismo e tabagismo. A história familiar é negativa para distúrbios de coagulação. O exame físico não apresenta alterações notáveis, tais como massas ou visceromegalias. Durante investigação diagnóstica, os seguintes exames foram solicitados: endoscopia digestiva (*Helicobacter pylori* negativo; gastrite leve), cofator ristocetina (51,6%), FXII (23,2% - baixo), hemoglobina (16,5), leucócitos (4.500 - segmentados 37%), plaquetas (11.200), TTPa-R (1,47), INR (66%), VDRL (negativo), PCR (normal), fator reumatoide (< 20), DHL (282), ANCA (negativo), HIV (negativo), anti-HBs (positivo), HBsAg (negativo), FXI (144%), FVIII (69%), FIX (62,8%), EBV IgG (positivo) e IgM (negativo), toxoplasmose IgM e IgG (negativos), C3 (104,1), FAN (negativo), CMV IgG (positivo) e IgM (negativo). **Discussão:** A deficiência do FXII é uma rara doença hereditária autossômica recessiva. De prevalência entre 1,5 a 3% na população geral, afeta a capacidade coagulativa do organismo, tem por característica laboratorial o alargamento do TTPa. Em geral, não determina sintomatologia detectável, é comum seu reconhecimento apenas a partir de exames complementares pré-operatórios. Esse fato é explicado pela tímida atuação do FXII na formação de fibrina *in vivo*, diferentemente dos achados *in vitro*. Isso se concluiu a partir da observação de que indivíduos e animais com deficiência de FXII não apresentam um fenótipo hemorrágico clinicamente relevante: os portadores de suas formas leves ou graves não sangram excessivamente a partir de lesões, apesar do prolongamento do TTPa. Fisiologicamente, isso se explica pelo fato de que o FXI, substrato de FXIIa durante a coagulação iniciada pelo fator tecidual, também pode ser ativado pela trombina, independentemente do FXII. **Conclusão:** Apesar da deficiência laboratorial do fator XII, não há aumento do risco de sangramento intraoperatório – mesmo com o TTPa alterado – é indicação médica a continuidade do protocolo cirúrgico. Frente à avaliação clínica, o aumento do TTPa torna-se apenas um achado numérico para o caso apresentado. Por desconhecimento acerca dessa patologia, pode-se erroneamente contraindicar procedimentos invasivos apenas com base na alteração laboratorial. Como visto em literatura, a coagulação é compensada pela via extrínseca, não há grandes repercussões para o paciente.

607. DIAGNÓSTICO DE DOENÇA DE VON WILLEBRAND HEREDITÁRIA APÓS COMPLICAÇÃO CIRÚRGICA EM PACIENTE IDOSA: RELATO DE CASO

Coutinho PGC, Júnior LBD, Filho WAF, Ventura FAMF, Campos DB, Rodrigues MIA, Lopes VEGQ, Frana KAN, Silva VP, Botelho LFB

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de uma paciente de 92 anos cujo diagnóstico de doença de von Willebrand (DVW) foi dado após hemorragia descontrolada no pós-operatório de osteossíntese de fratura de colo femoral, sem os métodos diagnósticos convencionais, bem como descrever a terapêutica empírica. **Material e métodos:** As informações foram obtidas a partir de prontuário e do acompanhamento clínico da paciente durante sua internação, em João Pessoa (PB). **Relato de caso:** Mulher, 92 anos, admitida no hospital após fratura de colo de fêmur direito. Apresentava comorbidades e foi compensada clinicamente. Depois de duas semanas, ocorreu o procedimento cirúrgico de fixação da fratura. Os exames pré-operatórios mostravam: Hb = 10,4 g/dL, plaquetas = 245.000/mm³, AEP = 88%, INR = 0,97, tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) = 32s com R = 0,99. Posteriormente, evoluiu com extenso hematoma em coxa direita, dor importante, queda dos níveis de hemoglobina e hipotensão. Administrou-se transfusão sanguínea, antifibrinolíticos e fez-se reabordagem cirúrgica. Todavia, o hematoma em coxa direita persistiu. Desde criança, apresentava sangramento excessivo após extração dentária, menstruação com fluxo aumentado, tendência a equimoses, sangramentos excessivos após os partos, relatou que uma das filhas exibia sintomas semelhantes. Dada a gravidade do caso, a história sugestiva e pouca resposta aos tratamentos usuais, foi solicitada autorização da paciente e família para início de tratamento empírico com crioprecipitado 1 U/10kg de peso/dia. A paciente cursou com ótima recuperação da cirurgia, mas faleceu três semanas depois por pneumonia nosocomial. A filha foi testada e a confirmaram como portadora de DVW tipo II. Os resultados obtidos foram: tipo sanguíneo A+, cofator de ristocetina de 30%, fator de von Willebrand (FVW) de 50%, de relação de 0,6, FVIII = 62%. **Discussão:** A DVW é a desordem hemorrágica hereditária mais comum na prática clínica, com prevalência global estimada de 1%. É caracterizada por déficit quantitativo (tipos I e III) ou qualitativo (tipo II) do FVW. Apresenta-se clinicamente com sangramentos além do esperado decorrentes de procedimentos invasivos ou traumas mínimos, ainda pode mostrar sangramento espontâneo de mucosas, ou seja, manifestações de discrasia da hemostasia primária. O diagnóstico é inferido por história clínica compatível, associada a história familiar e tempo de sangramento e TTPa alargados com contagem plaquetária normal. A confirmação é dada pelo teste da ristocetina, associado à medida do antígeno do FVW. O tratamento inclui medidas profiláticas de não exposição a trauma e profilaxia no pré-operatório feita com desmopressina. Na hemorragia descontrolada no pós-operatório, podem-se usar crioprecipitado ou concentrados ricos em FVW e fator VIII, além de desmopressina e agentes fibrinolíticos. **Conclusão:** O presente estudo corrobora a peculiaridade do diagnóstico em uma idade avançada e mostra que, diante de uma história sugestiva, o diagnóstico de DVW sempre deve ser aventado. Outro ponto que merece destaque é a possibilidade do tratamento sem ter a confirmação laboratorial, visto que essa é pouco disponível no nosso meio e o adiamento da terapêutica em função da espera pode levar à manutenção do quadro hemorrágico e à evolução para óbito.

608. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DE FARMACOCINÉTICA DO FATOR VIII COM O USO DO PROGRAMA MYPKFIT: DADOS DO ESTUDO PROPK-BRASIL

Della-Piazza MC, Ferraz BS, Faiotto VB, Montalvão SAL, Sambo ALA, Hosokawa MMT, Costa-Lima C, Yamaguti-Hayakawa GG, Medina SS, Ozelo MC

IHTC Claudio L. P. Correa, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT Sangue), Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: O tratamento de reposição do fator (F) VIII ou IX é a base para controle e/ou prevenção das hemorragias na hemofilia A ou B, respectivamente. Em geral, a dose administrada do concentrado de fator é baseada no peso do paciente. Recentemente, o uso dos parâmetros de farmacocinética (PK) do FVIII e FIX tem sido considerado uma importante estratégia para aprimorar os tratamentos de profilaxia, com uma abordagem

mais personalizada. **Objetivo:** Avaliar os parâmetros de PK do FVIII, com base na análise populacional, através do programa myPKFiT, em um grupo de pacientes com hemofilia A tratados com concentrado de FVIII recombinante no Brasil e analisar as possíveis variáveis que influenciaram a PK do FVIII nessa população. **Material e métodos:** Foram incluídos prospectivamente pacientes com hemofilia A grave em uso de concentrado de fator VIII recombinante de terceira geração, que fizeram a avaliação da PK do fator VIII, através da análise de seis pontos (dosagem FVIII pré, 30 min, 1h, 4h, 6h e 24h após) e/ou dois pontos (FVIII após 3h e 24h) coletados a partir de uma única visita ao centro de hemofilia, com o software myPKFiT. Foram analisados os resultados da meia-vida do FVIII em relação a idade, peso corporal/índice de massa corporal (IMC), antígeno do fator von Willebrand (VWF:Ag), grupo sanguíneo, mutação do F8 e história de inibidor ao FVIII. O teste U de Mann-Whitney foi usado para avaliar a diferença da meia-vida do FVIII de acordo com os fatores analisados. O coeficiente de correlação intraclasse (CCI) foi usado para avaliar a confiabilidade dos resultados de meia-vida de FVIII encontrados com PK de seis pontos e PK de dois pontos. **Resultados:** Foram incluídos 46 pacientes, todos do sexo masculino, 45 fizeram PK de seis pontos, entre os quais 11 repetiram a PK de dois pontos em um intervalo mínimo de seis meses após. A idade mediana foi de 13 anos (intervalo interquartil, IIQ 8-21; min. 2 e max. 44) e para o grupo de PK de dois pontos foi de 13,5 anos (IIQ 8-16; min. 4 e max. 44). A mediana da meia-vida do FVIII foi de 11,4h (IIQ 9,4-12,9; min. 6,7 e max. 17,4) na análise de seis pontos e para o subgrupo que repetiu com dois pontos foi de 9,8h (IIQ 7,6-12; min. 7,2 e max. 14,2). O CCI calculado de 0,82 (IC95% 0,29-0,95) mostrou haver uma ótima confiabilidade entre os métodos de seis e dois pontos. Na análise do estado nutricional, 20 (43,5%) eram eutróficos, seis desnutridos (13%), seis com sobrepeso (13%) e 14 (30,5%) obesos. Não houve diferença do PK entre os grupos. Nessa coorte, 12 pacientes apresentavam história prévia de inibidor, com remissão após tratamento de imunotolerância. Nesse grupo, a mediana da meia-vida do FVIII foi de 10,1h (IIQ 9,2-12,2; min. 7,8 e max. 17,4). Entre as variáveis testadas para avaliar a influência sobre a PK do FVIII, apenas o grupo sanguíneo foi significativo. O grupo sanguíneo não o apresentou maior meia-vida do que o grupo O (12,9 vs. 9,7h, p < 0,001). **Conclusão:** O uso dos parâmetros de PK para a personalização do tratamento da hemofilia pode contribuir para a eficácia e o aprimoramento da profilaxia. Neste estudo, foi possível comprovar a confiabilidade da análise da PK com apenas duas quantificações de FVIII obtidas em uma única visita ao centro de hemofilia, com o programa myPKFiT. Este estudo faz parte do projeto ProPK-Brasil que deverá contribuir para análise do impacto clínico e farmacoeconômico dessa estratégia.

609. TRATAMENTO DE HEMOFILIA NAS REGIÕES BRASILEIRAS: O QUE AS ESTATÍSTICAS INDICAM NOS ÚLTIMOS OITO ANOS

Souza CS^a, Gomes VMS^b, Cagliari CS^c, Oliveira FS^d, Flores JL^e, Luz YS^f, Cruz CF^e, Rodrigues AS^e, Mundin RN^g, Neto JDS^h

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^c Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^d Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

^e Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS, Brasil

^f Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos (ITPAC), Araguaína, TO, Brasil

^g Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), Ouro Preto, MG, Brasil

^h Hospital de Messejana, Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma doença transmitida pelo cromossomo X, cuja terapêutica está fundamentada na administração dos fatores de coagulação deficientes, de preferência liofilizados, logo após um sangramento ou antes de alguma cirurgia. Ademais, no acompanhamento desses pacientes é necessária atenção maior na prevenção de hemorragias, evita-se, sempre que possível, o uso de drogas que podem vir a diminuir a atividade plaquetária. **Objetivo:** Fazer uma análise estatística a respeito de como se distribui o tratamento nas diversas regiões do país e entender sua evolução ao longo do período estudado. **Material e métodos:** Estudo analítico-descritivo, a partir do uso de dados obtidos através do Datasus, oriundos do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS). Foram usadas as variáveis: internações por região, óbitos, taxa de mortalidade, caráter de atendimento e média de permanência hospitalar, entre 2009 a 2016. **Resultados:** Foram registradas 5.909 internações para tratamento de hemofilias. A região que apresentou o maior número de hospi-

talizações foi a Sudeste (49,6%), seguida pelas regiões Nordeste (22%), Sul (14,7%), Norte (8,7%) e Centro-Oeste (5%). Em relação ao número de óbitos observaram-se 67. Novamente, a região Sudeste liderou esse ranking com 46,4%. Na sequência encontram-se as regiões Nordeste (22,4%), Sul (16,4%), Norte (5%) e Centro-Oeste (5%). A maior taxa de mortalidade ocorreu em, 1,64 morte a cada 1.000 habitantes. A região que apresentou a maior taxa entre o período estudado foi a Centro-Oeste, com 1,66. Desde 2013, há uma tendência significativa à diminuição da taxa, invuluiu de 1,64 para 1,06 em 2015 e 0,79 em 2016. A média de permanência hospitalar manteve-se entre 5,6 e 6,2 dias, com exceção da região Centro-Oeste, 8,0. Dos 6.250 atendimentos, 788 foram caracterizados como eletivos e 5.462 como urgências. A região Sudeste obteve a maioria dos atendimentos de urgência e eletivos, 3.098, seguida da região Nordeste, com 1.401, e Sul, com 916. **Discussão:** A hemofilia é uma doença genética que se manifesta quase que exclusivamente no sexo masculino, está ligada ao cromossomo X. De acordo com os dados obtidos, a maior taxa de mortalidade ocorreu em 2013, prevaleceu a região Centro-Oeste com a maior taxa registrada. A região Sudeste obteve a maior taxa de atendimento de urgência e eletivos, seguida pela Nordeste. No passado, a hemofilia era a maior causa de morte precoce. Hoje, desde que receba o tratamento adequado, fator de coagulação preventivamente, o portador hemofílico tem condição de uma melhoria na qualidade de vida. A profilaxia diminui as hemorragias, evita complicações e o risco de invalidez. E, de acordo com a Federação Brasileira de Hemofilia, o acesso ao tratamento no Brasil está em desenvolvimento e comparativamente melhor do que nos demais países. **Conclusão:** Evidenciou-se o protagonismo da região Sudeste no que tange ao número de hospitalizações (49,6%), ao número de óbitos (46,4%) e à quantidade de atendimentos de urgência e eletivos (3098). Ademais, há uma diminuição gradativa nas taxas de óbito a partir de 2013, o que mostra melhor acesso ao tratamento e melhor assistência médica aos pacientes hemofílicos.

610. DOENÇA DE VON WILLEBRAND: A IMPORTÂNCIA DO RECONHECIMENTO DO SUBTIPO 2N

Figueiredo SSLV, Santos RAVD, Oliveira KA, Carvalho MRCT, Ramalho MCM, Miranda RPA, Ribeiro AC, Cavalcanti JAL, Nunes JC, Gomes BN

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de doença de von Willebrand subtipo 2n. **Material e métodos:** As informações foram obtidas em consulta ao prontuário de uma paciente, somadas a anamnese e exame físico. Foi feita uma revisão sistemática de artigos nas bases de dados PubMed, Scielo e LILACS. **Relato de caso:** A.H.S.M, sexo feminino, parda, três anos, grupo sanguíneo O positivo, foi encaminhada para consultório médico com história de hematomas frequentes após pequenos traumas, sem história de sangramento excessivo após ferimentos ou epistaxe. Os pais não são hemofílicos, porém foi relatada presença de dois primos paternos hemofílicos leves. No exame físico apresentava hematoma em região abdominal. Os exames laboratoriais apresentaram fator VIII (FVIII) 3,2%, FvW 104,0%, anticoagulante lúpico < 1,20, TTPa 54,4%, TP 12,6%. O diagnóstico foi de DvW do tipo 2 subtipo 2N. **Discussão:** A doença de von Willebrand (DvW) é uma doença hemorrágica causada por defeitos hereditários na concentração estrutural ou na função do fator de Von Willebrand (FvW). Fenotipicamente, é dividida em dois grupos, defeitos quantitativos e qualitativos. A DvW subtipo 2n associa-se a mutações no domínio D a D3, o que impede a ligação do fator VIII ao FvW. Isso explica a concentração plasmática do FVIII reduzida desproporcionalmente em relação ao FvW, que apresenta concentrações normais. Essa é a variante da DvW mais rara e ela é comumente confundida com a hemofilia A leve. Para diferenciá-las é feito o teste da quantificação do FvW ao FVIII, porém, pelo fato de tratar-se de uma menina, e portanto homozigótica para heranças ligada ao X, foi feita a dosagem do FVIII dos pais, que afastou a possibilidade de ser hemofilia, pois não haveria possibilidade de duas mutações novas em ambos os cromossomos X. A paciente apresenta fenótipo leve da doença, pois nunca apresentou episódios importantes de sangramento que necessitassem de hemoderivados, bem como tratamento com fator VIII e FvW. **Conclusão:** Percebe-se a importância de suspeitar da DvW mesmo quando os níveis plasmáticos de FvW estejam normais, visto que existe esse subtipo raro da doença o qual apresenta essa característica e muitas vezes é confundido com a hemofilia A leve nos meninos e com portadora manifestante em meninas.

611. HEMOFILIA A COM FORMAÇÃO DE AUTOANTICORPOS CONTRA O FATOR VIII: RELATO DE CASO DE UMA PACIENTE PEDIÁTRICA

Figueiredo SSLV, Santos RAVD, Miranda RPA, Campanile MF, Neto RCPH, Queiroz LN, Mello RC, Cavalcanti VNF, Marcolino LCM, Cavalcanti MF

Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de hemofilia A, enfatizar o problema da produção de autoanticorpos pelo paciente ao receber infusão de fator VIII, fato que prejudica o tratamento por inibição da ação desse fator da coagulação, é necessário o estímulo para o desenvolvimento de imunotolerância. **Material e métodos:** Estudo descritivo do tipo relato de caso, com informações retrospectivas, transversais, clínicas, primárias e intervencionais. Sua configuração foi por meio de revisão do prontuário e entrevista com o paciente, os quais foram submetidos à revisão da literatura. **Relato de caso:** Paciente G.E.S., sexo masculino, dois anos, cor parda, portador de hemofilia A grave, com história familiar positiva para a doença, admitido no Hemocentro. Aos 21 dias iniciou profilaxia com um frasco de 250 UI de fator VIII recombinante. Em decorrência de reação alérgica, fez troca por fator VIII plasmático. Iniciou o uso de Beriate P, complexo de fator VIII e fator de von Willebrand por um longo período. Em seguida, substituiu-se por Feiba 1000 UI. Posteriormente, passou-se a administrar Novo Seven, fator VII. Por fim, a pesquisa de inibidor de fator VIII resultou em altos títulos em quatro variações: 19,2; 51,2; 19,2 e 8,0 UB/mL. O tratamento com Novo Seven deve ser feito até que os títulos de inibidor atinjam valores menores do que 10 UB/mL para dar início à imunotolerância. **Discussão:** A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada por uma deficiência da atividade dos fatores VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B). O paciente G.E.S. foi classificado como grave por ter um nível de fator VIII, de 0,45%, menor do que 1%. No caso explicitado foi feita a reposição do fator deficiente, o que desencadeou uma reação alérgica urticariforme. Isso ocorre em apenas 0,5% de todos os pacientes que apresentem algum efeito adverso. É feito o uso de fator VIIa para resolução de episódios hemorrágicos em hemofílicos como opção não causadora de hipersensibilidade, mas formadora de coágulo estável. A resposta imune humoral contra o fator VIII acontece em aproximadamente 25% dos indivíduos com hemofilia grave em tratamento. Os inibidores ou anticorpos antifator VIII neutralizam a atividade desse no plasma. Imunotolerância é o tratamento para os pacientes com hemofilia que desenvolveram inibidor, a partir da infusão dele periodicamente por tempo prolongado, com o intuito de erradicá-lo. **Conclusão:** As causas da formação de autoanticorpos contra os fatores ainda não são explicadas, prejudicam, assim, diagnóstico e tratamento. É necessário um alto índice de suspeição para a consumação. Os avanços nos exames sorológicos e genéticos auxiliam tal confirmação, muito embora a doença não tenha cura, apenas controle com o fator VIII, que, no caso apresentado, foi administrado em altas doses para formação da imunotolerância.

612. ANÁLISE DA MORTALIDADE POR COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA NUM PERÍODO DE CINCO ANOS – DATASUS

Souza CS^a, Gomes VMS^b, Cagliari CS^c, Oliveira FS^d, Peres PPL^e, Silva MWLA^f, Rossi LR^g, Costa JA^h, Rezende CMCⁱ, Neto JDS^j

^a Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^c Universidade de Caxias do Sul (UCS), Caxias do Sul, RS, Brasil

^d Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

^e Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo, SP, Brasil

^f Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas (UNCISAL), Maceió, AL, Brasil

^g Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Canoas, RS, Brasil

^h Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, CE, Brasil

ⁱ Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^j Hospital de Messejana, Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: Na coagulação intravascular disseminada (CIVD), o sangue coagula em diversos vasos sanguíneos, o que propicia hemorragias. Assim, com o grande número de complicações que podem ser causadas por essa doença, a mortalidade tornou-se, cada vez mais, uma temática com proporções relevantes a serem aprofundadas. **Objetivo:** Avaliar a mortalidade por CIVD nos últimos cinco anos e identificar fatores asso-

ciados. **Material e métodos:** Estudo analítico-quantitativo, teve o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) como banco de dados. Nessa plataforma, foram pesquisados os dados referentes ao CID10 D 65 de 2011 a 2016. Nesse levantamento, levaram-se em consideração os registros por região brasileira, por grupo etário, por localidade, por etnia e por sexo. **Resultados:** Entre 2011 a 2016 ocorreram 1.247 óbitos por CIVD. De 2015 a 2016, houve um aumento de 20,54% no número de casos. Houve 1.023 óbitos durante o período analisado, a maioria do sexo feminino – 52%. Com relação à etnia durante todo o período avaliado, a ordem decrescente dos casos correspondeu a branca (636), parda (436), preta (91), indígena (cinco) e amarela (cinco), respectivamente. As idades mais acometidas foram: infantil (172), 80 ou + (155), 70-79 (167), 60-69 (138), 50-59 (130) e 40-49 (127). Nesse sentido, as faixas etárias com menor número de óbitos foram: 10-14 (36); 15-19 (51), 05-09 (52), 20-29 (66), 01-04 (72) e 30-39 (80). Nessa direção, no que se refere às regiões, observou-se uma queda entre 2011 e 2016 em duas delas (Nordeste e Sudeste) e um aumento do número de casos em outras duas regiões (Centro-Oeste e Norte). Dessa forma, a elevação mais expressiva se deu no Norte, haja vista que o número de casos em 2011 era de 24 e em 2016 era de 37, o que apresenta um aumento no decorrer dos anos de 13 casos, em comparação com a região Centro-Oeste, cujo aumento foi de oito casos apenas. Sob esse prisma, a queda mais significativa dos casos deu-se na região Sudeste, a qual em 2011 apresentava 112 casos, com diminuição de 17, atingiu 95 casos em 2016, quase o dobro da região Nordeste, que apresentou queda de apenas nove casos, passou de 54 em 2011 para 45 em 2016. A região Sul contou com elevação de oito casos entre 2011 a 2012, e esse foi seu maior aumento, pois a partir daí diminuíram-se os casos de ano a ano até apresentar em 2016 os mesmos 25 casos iniciais. **Discussão:** A CIVD é uma doença que pode acometer qualquer faixa etária, é causada por diferentes fatores, tais como choque séptico, neoplasias, síndrome HELL e trauma. É importante, nesse aspecto, manter-se em alerta para identificar o paciente em risco de desenvolvimento de CIVD, pois seu tratamento é complexo, mesmo quando diagnosticado precocemente. **Conclusão:** Com tudo isso, destaca-se a mortalidade alta em 2016 pelo CIVD, a predominância no sexo feminino e na etnia branca. Refere, ainda, a faixa etária infantil como a mais acometida, enquanto em óbitos é de 30 a 39 anos, com prevalência na região Norte, o Sudeste é exemplo nacional em diminuição do número de casos. O treinamento de profissionais acerca dos sinais de alerta para CIVD é essencial para um diagnóstico e a instituição da terapêutica precoces, que diminuam os gastos e os óbitos com essa patologia.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: TROMBOSE

613. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES DO AMBULATÓRIO DE HEMATOLOGIA EM ANTICOAGULAÇÃO ORAL – HOSPITAL DE URGÊNCIAS DE GOIÂNIA

Lobo RG, Santos RJ, Vilela FD, Barbosa ADP

Hospital de Urgências de Goiânia (HUGO), Goiânia, GO, Brasil

Objetivo: Caracterizar o perfil epidemiológico e o acompanhamento clínico e laboratorial dos pacientes em uso de anticoagulante oral do ambulatório de hematologia do Hospital de Urgências de Goiânia, entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2015. Visa ainda a fazer o levantamento das complicações, a adesão ao tratamento e as principais indicações do anticoagulante oral. **Material e métodos:** Estudo transversal e descritivo, no qual foram avaliados 30 pacientes em uso de anticoagulante oral, através da coleta de dados de prontuários das consultas feitas entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2015. Além disso, aplicou-se, durante as consultas de retorno no ambulatório de hematologia do Hospital de Urgências de Goiânia, em julho e agosto de 2016, um questionário sobre o perfil socioeconômico dos pacientes. **Resultados:** A maioria era do sexo feminino, entre 40 e 60 anos, etnia branca, com ensino fundamental incompleto, ativos e residentes em Goiânia. Tinham como principais indicações de anticoagulação oral o tromboembolismo pulmonar (46,7%), seguido de trombose venosa profunda (33,3%) e fibrilação atrial (13,3%). Entre os pacientes em anticoagulação oral, apenas um apresentou sangramento. **Discussão:** Este levantamento do perfil epidemiológico de pacientes em uso de anticoagulante oral em um hospital especializado em trauma é

pioneiro no estado de Goiás e os resultados se assemelham com outros trabalhos da literatura brasileira, como os estudos de Pelegrino et al. (2010) e de Oliveira et al. (2013). O trabalho teve como principais limitações o número reduzido de pacientes e o custo dos exames laboratoriais em relação ao poder aquisitivo dos pacientes, o que dificultou a investigação de trombofilia. **Conclusão:** Apesar da limitação relacionada ao pequeno número de pacientes estudados, foi possível caracterizar o perfil epidemiológico e obter resultados semelhantes a outros trabalhos feitos no Brasil. A maioria dos pacientes tinha como indicação de anticoagulação oral o tromboembolismo pulmonar, seguido de trombose venosa profunda e fibrilação atrial. O grupo estudado apresentou boas taxas de adesão, demonstrou, assim, um bom nível de entendimento por parte dos pacientes e uma boa relação médico-paciente. Durante o estudo observou-se apenas um caso de sangramento leve relacionado ao uso de anticoagulante oral e não foram evidenciados outros tipos de complicações.

614. TROMBOCITOPENIA COM AUSÊNCIA DE RÁDIO (TAR): RELATO DE CASO

Brasil NM^{a,b}, Costa MFH^{a,b,c,d}, Aires DP^{a,b}, Cavalcante LFC^{a,b}, Mariano ARP^{a,b}, Malta YS^{a,b}, Oliveira ABC^{a,b}, Anjos ACD^c, Correia MCB^{a,b,c}, Junior VRS^{a,b,e}

^a Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^b Sociedade de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^c Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

^d Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

^e University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

Introdução: A síndrome da trombocitopenia com ausência de rádio (TAR) é uma patologia rara, com prevalência de 1:200.000-1:100.000. Secundária a alterações patogênicas no gene RBM8A, é caracterizada por ausência bilateral dos raios com a presença dos polegares e trombocitopenia, que geralmente é transitória. É comum, também, a associação de outras anomalias esqueléticas, bem como alterações cardíacas e genitourinárias. **Objetivo:** Relatar um caso de síndrome de TAR e correlacionar com dados da literatura. **Material e métodos:** Revisão do prontuário para relato do caso. **Resultados:** Paciente, sexo feminino, branca, três anos. Foi diagnosticada, intraútero, com TAR no terceiro mês de gestação. Antecedentes na família do genitor de malformações ósseas (membros inferiores e mãos) e deficiência de vitamina B12 associada a gastrite. Ao exame físico, apresentava icterícia, palidez leve, retroversão das mãos. Exames laboratoriais: hemoglobina 10,9 g/dL, VCM 89 fL; plaquetas 56.000/mm³. Radiografia com ausência bilateral do rádio. Durante seu acompanhamento, encontrava-se com arqueamento de joelhos. Tem ultrassonografia abdominal com hepato e esplenomegalia. Ecocardiograma com Doppler demonstrou comunicação interatrial (CIA) tipo *ostium secundum* moderada com repercussão hemodinâmica e sinais de hiperfluxo pulmonar e discreta turbulência na artéria pulmonar direita. Evoluiu com variações na contagem plaquetária e de hemoglobina e clinicamente petéquias e equimoses disseminadas e sangramento digestivo, submetida a transfusões e atualmente em acompanhamento ambulatorial com hematologia e ortopedia. **Discussão:** Observam-se as principais características da síndrome de TAR: ausência bilateral dos raios e trombocitopenia, manifestada pela presença de petéquias, equimoses e sangramento digestivo. Também tinha comunicação interatrial do tipo *ostium secundum*, uma anormalidade cardíaca. Neste relato o diagnóstico foi intrauterino, porém pode ser feito ao nascimento. O diagnóstico diferencial inclui síndromes como a de Atrus, Holt-Oram, Roberts, anemia de Fanconi, embriopatia por talidomida e associação de VACTERL. Ao diagnóstico, faz-se necessária transfusão intrauterina de plaquetas e um método de parto que evite o sangramento periparto. O tratamento consiste em terapia transfusional e intervenções ortopédicas quando necessárias, como visto no caso relatado, além de intervenção nas possíveis manifestações e complicações que venham a surgir. O transplante de medula óssea não se faz necessário, visto que as plaquetas tendem a normalizar quando a criança atinge a idade escolar. **Conclusão:** Apesar de rara e inevitável, a síndrome de TAR pode ser diagnosticada ainda durante a gestação. Desse modo, suas consequências podem ser minimizadas com intervenções precoces, beneficia bastante a qualidade de vida dos pacientes e de seus parentes.

615. ESTUDO DE ASSOCIAÇÃO GENÉTICA ENTRE SNPS CANDIDATOS E PACIENTES BRASILEIROS COM TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Romano AVC^a, Barnabé A^a, Lopes-Cendes I^b, Souto JC^c, Guerra JCC^d, Cunha JL^a, Annichino-Bizzacchi JM^a, Annichino-Bizzacchi JM^a, Wolosker N^d, Secolin R^b, Gadelha T^c, Annichino-Bizzacchi JM^a

^a Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Espanha

^d Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

^e Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O tromboembolismo venoso (VTE) é uma doença multifatorial, causada pela interação de fatores genéticos e ambientais. *Genome-wide association studies* (GWAS) foram feitos nos últimos anos e as variantes genéticas associadas à susceptibilidade à TEV foram identificadas principalmente em populações caucasianas. **Objetivo:** Validar 29 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados à TEV em uma parte da população brasileira. **Métodos:** O grupo VTE incluiu 436 pacientes com história de TEV não provocada sem trombofilia adquirida ou hereditária. O grupo de controle incluiu 430 indivíduos saudáveis. Essa amostra apresentou 94,76% de poder estatístico para detectar associação genética, estimada pelo *software* GPOWER v3.1. Entre os dois grupos, foram genotipados 29 SNPs dentro de 22 genes relacionados à TEV e 90 SNPs adicionais para avaliar a estratificação da população entre os casos e os controles. Estimamos a frequência alélica e o desequilíbrio Hardy-Weinberg dos SNPs pelo *software* PLINK v1.07. A análise da associação e a estimativa da *odds ratio* foram feitas por regressão logística no *software* PLINK. Os resultados estatísticos foram ajustados pela correção de Bonferroni para evitar o viés devido a comparações múltiplas. Para avaliar se os pacientes e controles apresentam estrutura genética similar, fizemos a *Analysis of Molecular Variance* (Amova) pelo *software* Arlequin v3.5.1.2. **Resultados:** Os resultados de Amova mostraram um *Fst* < 0,05 em todos os loci e um componente de variância entre grupos de 0,0%, indicaram que os dois grupos não apresentaram diferenças na estrutura genética. Entre os 29 SNPs genotipados em estudo de associação, nenhum foi encontrado associado à TEV. **Conclusão:** Comparamos as populações de TEV e controle, que se apresentaram geneticamente similares, e encontramos resultados diferentes no estudo da associação de SNPs com VTE quando comparado com a literatura. A heterogeneidade genética da população brasileira provavelmente explica esse resultado, destaca a influência da estrutura genética da população em estudos de associação.

616. PROVÁVEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE ASSOCIADA À ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE

Garate JP^a, Souza RAS^b, Moraes AC^b, Boretti TAF^b, Pereira FWL^b, Garcia PC^c, Resende LSR^a

^a Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^b Clínica Médica Geral, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

^c Hemocentro, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Introdução: A síndrome antifosfolípide (SAF) é condição autoimune definida por achados clínicos de trombose venosa ou arterial e/ou perda fetal, associados a testes persistentemente positivos para anticorpos antifosfolípidos (2006 Sydney Consensus Statement on Classification of APS). Na anemia hemolítica autoimune (AHAI), por sua vez, autoanticorpos são dirigidos contra antígenos da membrana das hemácias, promovem sua destruição acelerada. **Objetivo:** Apresentar caso incomum de paciente internado num hospital universitário com diagnósticos simultâneos de provável SAF e AHAI. **Material e métodos:** Levantamento retrospectivo, para estudo clínico-laboratorial, do caso de paciente com provável SAF e AHAI, internado pela Clínica Médica Geral (CMG) e posteriormente transferido para a Hematologia – ambas disciplinas do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-Unesp), em julho/2017. **Relato de caso:** Paciente mas-

culino, branco, 44 anos, apresentou-se à CMG com história de anemiação sintomática e icterícia havia 15 dias. À admissão: Hb = 9,0 g/dL, Ht = 26,5%, plaquetas = 209.000/mm³, GB = 2.870/mm³, com neutrófilos = 1.951/mm³ e linfócitos = 430/mm³; DHL = 1.058 U/L; teste de Coombs direto positivo (IgG + C3d) e pesquisa de anticorpos irregulares positiva (anticorpos com perfil não definido). Com o diagnóstico de AHAI, rápida queda da Hb para 6,4 g/dL e piora clínica, o doente foi transferido para a Hematologia. Foram coletados exames sorológicos para infecções virais, para pesquisa de colagenoses e exame de medula óssea, seguidos de pulsoterapia com metilprednisolona (três dias). Dois dias depois, evoluiu com cianose fixa e dor intensa nos quintos pododáctilos, bilateralmente. O Doppler mostrou trombozes arteriais distais. Descartadas possíveis fontes emboligênicas, pensou-se em SAF. O TTPA estava prolongado e não corrigido pelo teste da mistura. Coletados anticorpos antifosfolípidos e iniciada anticoagulação plena com enoxaparina. No terceiro dia de anticoagulação ocorreu trombose venosa profunda em panturrilha direita. Mantida a enoxaparina, com posterior transição para warfarina (INR alvo: 2,5-3,0). O paciente evoluiu bem (elevação da Hb; sem novos eventos trombóticos). Exames: anticoagulante lúpico positivo (uma amostra até o momento); anticardiolipina e anti-β₂GPI: em andamento; testes para pesquisa de colagenoses: negativos; sorologias para HIV e hepatites virais: negativas; testes para pesquisa de trombofilia: em andamento. Com diagnóstico de provável SAF primária, foi transferido para a Reumatologia, em uso de prednisona e warfarina, aos quais se associou hidroxiclórico. Aguarda o prazo de 12 semanas para repetir a pesquisa do anticoagulante lúpico, bem como os testes para os demais anticorpos antifosfolípidos e para trombofilia (já coletados). **Discussão:** Provavelmente haverá persistência da positividade para o anticoagulante lúpico nesse paciente, será fechado o diagnóstico de SAF, por enquanto primária. Considerando que metade das AHAI pode ter causas secundárias, que a SAF também pode ser secundária e que o paciente apresenta intensa linfopenia, acreditamos que o diagnóstico de LES possa ocorrer a qualquer momento. **Conclusão:** Os exames em andamento serão esclarecedores para análise do risco de novos episódios trombóticos nesse paciente e será definida a melhor forma de conduzir seu tratamento.

617. REVISÃO SISTEMÁTICA: MÉTODOS LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO DE ANTICORPO LÚPICO

Lima LR, Hey AC, Eli D, Comar SR

Laboratório de Hematologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: A pesquisa do anticorpo lúpico (AL) é uma importante ferramenta para auxiliar no diagnóstico de tromboembolismo venoso e arterial em pacientes idosos, trombose em locais incomuns, abortos espontâneos em pacientes jovens, aborto tardio, trombose ou morbidades da gravidez em pacientes com doenças autoimunes. Esse anticoagulante é um anticorpo inespecífico que atua contra as proteínas dos fosfolípidos de membrana e/ou proteínas ligadas a fosfolípidos, como beta-2 glicoproteína I e protrombina. A presença de AL nas amostras analisadas acarreta alterações nos testes que dependem de fosfolípidos, essas alterações são observadas nos testes de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), tempo de veneno da víbora de Russell diluído (DRVVT) e tempo de coagulação de sílica (SCT). Outro teste que pode sofrer alterações é o tempo de protrombina, porém essa alteração só ocorre quando a amostra apresentar títulos elevados de AL. **Objetivo:** Demonstrar os métodos de detecção de AL na prática laboratorial, apontar os principais testes e os critérios que devem ser seguidos a fim de se obterem resultados compatíveis com a clínica dos pacientes. **Material e métodos:** Revisão da literatura em artigos selecionados de bases de dados com os termos: *lupus anticoagulant, dilute Russell Viper Venom Test, anti-phospholipid, silica clotting time, activated partial thromboplastin time*. Devido à dificuldade de um procedimento padrão para o diagnóstico, foi desenvolvido um fluxograma com o intuito de compilar os diferentes ensaios propostos na literatura com o intuito de auxiliar a compreensão e interpretação dos resultados. De acordo com a Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia, o diagnóstico de AL deve ser feito em três etapas e ter como base dois testes de princípios diferentes. A primeira etapa, ou *screening*, usa testes dependentes de fosfolípidos, como DRVVT *screening*, TTPA e SCT. O prolongamento do tempo de qualquer um desses exames é indicativo da presença de AL ou de deficiência de fator de coagulação. A segunda

etapa tem por objetivo indicar ao analista clínico que a amostra em questão apresenta a presença de AL ou deficiência de fator. Dessa forma é recomendado fazer o teste de mistura na proporção 1:1 com pool de plasma de pacientes normais com o plasma do paciente a ser investigado. Caso não ocorra a correção da mistura do TTPA, é recomendado continuar a sequência do teste devido à provável presença de AL. A terceira etapa é a confirmatória, nela os reagentes são constituídos por alta concentração de fosfolípidos, os quais, quando na presença de AL, resultam em tempo de coagulação normal. **Conclusão:** Diante da dificuldade encontrada pelos laboratórios de análises clínicas de determinar resultados coerentes com a presença do AL e a clínica do paciente, buscou-se estabelecer um fluxograma de testes sensíveis e específicos para a detecção desse anticoagulante em pacientes que apresentam sintomas clínicos e/ou históricos anteriores de eventos trombóticos.

618. APLICAÇÃO DE RADIAÇÃO INFRAVERMELHO LONGO EM ÚLCERA VENOSA EM PACIENTE COM SÍNDROME PÓS-TROMBÓTICA

Hoeppers BCB, Mueller G, Machado ID

Fundação Universidade Regional de Blumenau (FURB), Blumenau, SC, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de paciente com úlcera venosa, em tornozelo direito, com etiologia decorrente de síndrome pós-trombótica, sob tratamento com radiação infravermelho longo. **Material e métodos:** Estudo descritivo feito através da análise do prontuário e acesso aos exames laboratoriais. **Relato de caso:** Paciente M.D., com 72 anos, hipertensa, sem histórico de diabetes e dislipidemia, apresentou aos 42 anos um evento tromboembólico no membro inferior direito após duas cirurgias para retirada das veias safenas. Após esse evento, apresentou o aparecimento lento de uma úlcera no tornozelo direito com bordos elevados, fundo com secreção serosanguinolenta, media nos maiores eixos 12 cm x 18 cm, com área perilesional aumentada de volume, endurecida, dolorida e hipocrômica, característica de úlcera venosa, a qual, segundo a paciente, havia surgido havia cerca de 30 anos. Os exames demonstraram anemia normocítica e normocrômica. Em 29/05/2017 a paciente começou a usar um tecido de poliamida com um colóide emissor de radiação infravermelho longo (Sunnysun) no Joelho direito próximo à lesão. Concomitantemente foram feitos curativos diários com Kollagenase pomada, o que habitualmente já era executado antes da terapia com radiação infravermelho longo. Em 08/06/2017 reduziram-se a secreção serosanguinolenta, o edema e a dor, o que levou a melhoria significativa dos movimentos dos dedos do pé. Em 23/06/2017 a lesão foi contaminada. Na cultura automatizada de secreção da perna foram encontradas as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas sp.* A paciente fez tratamento com antibiótico Ciprofloxacino. No entanto, mesmo com o surgimento do processo infeccioso, a área perilesional apresentava melhorias, como redução do edema e normocrômia. Em 24/07/2017 a lesão reduziu de tamanho e profundidade, sem secreção, com crescimento dos bordos e formigamento intenso. Em 04/08/2017 a lesão apresentou os bordos elevados de cor brancacenta, media nos maiores eixos 8 cm x 17,5 cm, com secreção serosa e sem infecção. A área perilesional também exibiu áreas de cor brancacenta e disidrose. A paciente segue os procedimentos habituais de curativo e uso do tecido com radiação infravermelho longo, apresenta melhoria gradual do quadro. A paciente apresenta síndrome pós-trombótica, a qual consiste num conjunto de sinais e sintomas que podem ocorrer, em longo prazo, após uma trombose venosa profunda. Entre os sinais e sintomas que podem surgir após um episódio de trombose venosa em membros inferiores estão aumento do volume do membro afetado; cansaço e dores nas pernas; aparecimento de varizes; pigmentação escura da pele na região do tornozelo e outras manifestações cutâneas; e úlceras de perna. Nesse quadro clínico foi empregada a terapia com radiação infravermelho longo com comprimento de onda de 4 a 16 µm, esse comprimento de onda é comparável ao diâmetro de um átomo (10µm). Produz vibrações moleculares que atingem tecidos adjacentes profundos, eleva a temperatura, melhora a circulação sanguínea e linfática. **Conclusão:** Relatou-se um caso de úlcera venosa decorrente de síndrome pós-trombótica submetida a terapia com radiação infravermelho longo. Apesar de incomum o uso dessa terapia para patologias decorrentes de distúrbios vasculares, este relato de caso reforça a importância dessa terapia como opção aos tratamentos usuais, bem como a busca por novas estratégias terapêuticas.

619. GERAÇÃO DE TROMBINA E ATIVAÇÃO PLAQUETÁRIA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL EM USO DE RIVAROXABANA OU VARFARINA

Duarte RCF^a, Rios DRA^b, Figueiredo EL^c, Martins GL^a, Amaral LC^a, Nunes FFC^a, Ferreira CN^a, Carvalho MDG^a

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^b Universidade Federal de São João del-Rei (UFSJ), São João del-Rei, MG, Brasil

^c Hospital Lífecenter, Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: A fibrilação atrial (FA) é a arritmia cardíaca sustentada mais frequente na clínica médica. Uma das principais estratégias para o tratamento da FA é a prevenção de eventos tromboembólicos mediante o uso dos anticoagulantes orais (ACO). **Objetivo:** Avaliar a ativação plaquetária e o potencial de geração de trombina em pacientes com FA em uso de varfarina ou rivaroxabana. **Material e métodos:** Participaram deste estudo 120 indivíduos, inclusive os pacientes com FA em uso de rivaroxabana (n = 39) ou varfarina (n = 39) e o grupo controle (n = 42). Para avaliação da ativação plaquetária foram determinados, por citometria de fluxo, os níveis da glicoproteína (GP) IIb/IIIa (CD41 PE+). O teste de GT, pela primeira vez usado em nosso estado, foi feito pelo método de CAT (Calibrated Automated Thrombogram), inclusive a análise dos parâmetros de *Lagtime*, *Endogen Thrombin Potential* (ETP) e *Peak*. Os dados foram analisados pelos testes Anova ou Kruskal-Wallis, conforme apropriado, e p < 0,005 foi considerado significativo. **Resultados:** Quanto à expressão de GPIIb/IIIa, foram observados níveis diminuídos em relação ao controle, apenas para aqueles em uso de varfarina (p = 0,011). Para o teste de GT, os usuários de varfarina ou rivaroxabana apresentaram valores mais baixos em relação ao grupo controle expressos segundo os parâmetros ETP (p = 0,000 para controle x varfarina; controle x rivaroxabana e varfarina x rivaroxabana) e *peak* (p = 0,000 para controle x varfarina e controle x rivaroxabana; e p = 0,002 para varfarina x rivaroxabana). O parâmetro *lagtime* apresentou diferença significativa entre controle versus varfarina ou rivaroxabana (p = 0,000 para ambos). **Discussão:** No estudo clínico de fase III Rocket AF foram observadas menores taxas de hemorragia fatal e intracraniana nos pacientes em uso de rivaroxabana, portanto os resultados do presente estudo corroboram os do Rocket AF, uma vez que foi observada uma maior GT nos pacientes em uso desse medicamento, comparados com os pacientes em uso de varfarina. Essa maior inibição da GT nos pacientes em uso de varfarina pode ter levado a uma menor ativação das plaquetas pela trombina, expressa pela diminuição dos níveis de GPIIb/IIIa nos pacientes em uso de varfarina. O perfil de ativação plaquetária se mostrou reduzido pelo uso apenas de varfarina. Por outro lado, o uso tanto de varfarina como de rivaroxabana resultou em menor potencial de geração de trombina nos pacientes, aqueles em uso de varfarina se mostraram aparentemente mais hipocoagulados. **Conclusão:** Os dados analisados em conjunto vêm reforçar a importância do uso de ACO na FA, considerando o papel desencadeador da ativação plaquetária e da coagulação nos processos trombóticos, contribuem para o agravamento da FA. Finalmente, espera-se que o conhecimento e experiência na técnica de geração de trombina adquiridos na UFMG possam ser irradiados para outros estados da União, com potenciais benefícios à população. **Apoio:** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig).

620. POLIMORFISMOS DOS GENES VORCK1 E CYP2C9 EM IDOSOS USUÁRIOS DE VARFARINA MONITORADOS PELO INR

Rebecchi IMM, Cruz SMF, Januário GP, Rocha CD, Leite FCA, Araújo FRDN, Fernandes MZ, Soares RDA, Luchessi AD, Medeiros TMD

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

Introdução: A varfarina, antagonista da vitamina K (AVK), ainda é bastante usada no tromboembolismo devido ao baixo custo e fácil acesso. Polimorfismos dos genes da CYP2C9, VKORC1 têm sido associados ao desfecho terapêutico dos AVK em vários estudos. Apesar da inclusão de pacientes com uma ampla faixa de idades, a associação dos polimorfismos que leve em consideração a idade tem sido pouco avaliada. **Objetivo:** Avaliar em idosos a associação dos polimorfismos dos genes VKORC1 e CYP2C9 com a dose da varfarina e com os valores de INR e comparar com

indivíduos de faixa etária mais baixa. **Material e métodos:** Pacientes em uso de varfarina atendidos em dois serviços de hematologia de Natal foram convidados a participar do estudo e após assinatura do termo de consentimento foram obtidas amostras de sangue periférico e foi feita a extração do DNA por *salting out*. Os polimorfismos do gene CYP2C9, rs1799853 e rs1057910 e os polimorfismos G-1639A (região promotora), rs9923231, G6853C (intron) e rs 8050894 do gene VKORC1 foram analisados por discriminação alélica, através de PCR em tempo real, com o sistema TaqMan™, no equipamento ABI 7500 Fast Real-Time PCR System (Applied Biosystem, Foster City, CA, EUA). Resultados de INR foram obtidos ao longo das visitas aos ambulatórios para monitoração da anticoagulação dos pacientes, com amostras citratadas em equipamento automatizado AMAX Destiny Plus (Amelung, Lemgo, Alemanha). Análise estatística foi feita com Anova *one way on ranks* para três grupos de genótipos e teste de Mann-Whitney para comparações entre dois grupos. **Resultados:** Dos 282 pacientes incluídos no estudo, 101 eram da faixa de 55 a 92 anos, 50 mulheres, e 181 da faixa dos 17 aos 54 anos, 132 mulheres. Para os polimorfismos da CYP2C9 observamos que os 267 pacientes caracterizados como metabolizadores intermediários e lentos (presença de pelo menos um alelo polimórfico) foram os que receberam as menores doses de varfarina (4,14 vs. 4,95 mg; $p < 0,001$) e quando os pacientes foram avaliados de acordo com a faixa etária (17-54 e 55-92), o mesmo comportamento foi observado. Para os polimorfismos da VKORC1, quando os pacientes foram agrupados de acordo com os genótipos dos polimorfismos e comparados com as diferentes doses prescritas, observamos que os pacientes homozigotos selvagens (-1669GG) para o polimorfismo do promotor foram associados às maiores doses de varfarina (5,1 vs. 4,7 vs. 4,1 mg; GG vs. GA vs. AA; $p \leq 0,001$), assim como os pacientes homozigotos selvagens (6853CC) para o polimorfismo do intron (5,1 vs. 4,7 vs. 4,1 mg; CC vs. CG vs. GG; $p \leq 0,001$). E quando os pacientes foram avaliados para os polimorfismos da VKORC1, agrupados segundo a faixa etária, o mesmo comportamento foi observado, ou seja, os homozigotos selvagens foram associados às maiores doses, independentemente da idade. Com relação aos resultados de INR, não foram observadas associações com os diferentes polimorfismos estudados. **Conclusão:** Observamos que a aplicabilidade da farmacogenética na população de idosos não difere para a população mais jovem. Os valores de INR não foram associados aos diferentes polimorfismos dos genes da CYP2C9 e VKORC1 analisados. Observamos, ainda, que a frequência de valores de INR elevados (independente ou com sangramentos associados) foi semelhante entre os pacientes das diferentes faixas etárias.

621. TROMBOSE VENOSA CEREBRAL COM CONTRACEPTIVO ORAL À BASE DE ESTRADIOL COMO FATOR DE RISCO

Marques LM, Nunes VM, Santos FWRD, Saraiva PGS, Faria VB, Coutinho IF, Alves VM, Gabriel BN, Felix ECP, Petrola INS

Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A trombose venosa profunda (TVP) é um diagnóstico clínico grave que se caracteriza pela formação de trombos dentro de veias, leva à obstrução do fluxo sanguíneo. Tal fato se deve a um problema de coagulação que consiste, basicamente, no aumento da geração de trombina, dos fatores de coagulação e da redução dos inibidores naturais da coagulação. Os fatores de risco estão envolvidos com acidentes traumáticos, doenças malignas, idade avançada, falência cardíaca, imobilização prolongada, obesidade, varizes e uso de hormônios femininos. O risco de TVP quando associada a um anticoncepcional oral é proporcional à dosagem de estrógenos. A formação desses coágulos em uma das veias cerebrais é uma condição rara e grave e é chamada de trombose venosa cerebral. A TVC acomete principalmente o seio sagital superior e os seios laterais, geralmente com progressão da trombose de um sistema venoso para outro, determina congestão venosa e edema cerebral vasogênico focal ou difuso. A associação de déficits focais com cefaleias, convulsões ou alterações do estado de consciência sugere esse tipo de lesão. Para se diagnosticar essa doença, o uso de exames de imagem é essencial. **Objetivo:** Por ser comum o uso de contraceptivos hormonais com estradiol por mulheres férteis, esse relato colabora para a divulgação de um dos efeitos colaterais mais indesejáveis desse medicamento: o risco de trombose. Tem-se, também, o objetivo de contribuir para educação da população em geral e estimular a busca por novos medicamentos que reduzam esse risco. **Material e métodos:** Relato de caso através da revisão de prontuário de uma paciente de 32 anos com diagnóstico de TVC, observaram-se exames laboratoriais, de imagem e sua anamnese. A paciente foi acompanhada em um hospital terciário em Fortaleza (CE), em 2016. **Relato de**

caso: Ao chegar ao hospital de referência, a queixa principal foi de alteração de movimentos no dimídio esquerdo, relatou quadro que começara com vertigens, dificuldade de equilíbrio que a impossibilitava de deambular, além de alterações da coordenação dos membros superior e inferior esquerdo. Foi solicitada uma tomografia computadorizada (TC) de crânio, que revelou lesão isquêmica em hemisfério cerebelar esquerdo. Não foram encontradas evidências para suspeição de trombofilias, mas se observou início de uso de contraceptivo oral à base de estrogênio havia cerca de três meses do aparecimento dos sintomas. Após o diagnóstico, a paciente fez acompanhamento ambulatorial no Serviço de Coagulopatias do Serviço de Referência em Hematologia da região e foi indicado o uso de um dispositivo intrauterino (DIU), posteriormente implantado. O seguimento terapêutico foi feito com uso contínuo de AAS 100 mg/dia e se apresentou sem alterações do exame de coordenação motora após seis meses do evento inicial. **Conclusão:** Com base no relato de caso, observamos que o diagnóstico de trombose venosa cerebral devido ao uso de contraceptivo hormonal com estradiol é feito pela junção de uma análise clínica com o auxílio dos exames complementares e que pode evoluir para condições graves. Por isso, é uma condição que exige maior evidência no cenário científico, seja por meio de pesquisas científicas, seja por relatos de caso, pois, por meio da exposição maior das incidências, é possível que os médicos adquiram maior nível de suspeição da patologia.

622. TROMBOFILIAS HEREDITÁRIAS: HÁ NECESSIDADE DE RASTREIO?

Mendes MM, Martins P

Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz, Cascavel, PR, Brasil

Objetivo: Investigar, por meio de uma revisão de literatura, a necessidade do rastreamento de genes predisponentes a trombofilias em parentes de portadores desse quadro, a fim de prevenir possíveis complicações que essa doença pode causar. **Material e métodos:** Revisão sistemática da literatura mais recente encontrada sobre o tema. As publicações foram pesquisadas nas bases de dados eletrônicas, como também nos acervos das bibliotecas locais. **Resultados:** Os estudos que investigaram o rastreamento das trombofilias hereditárias e suas associações e prevenção a eventos tromboembólicos venosos (ETV) apresentaram resultados contraditórios. Alguns autores defendem a tese de que o rastreio, embora não tenha um bom custo/benefício, tem resultado positivo na profilaxia de ETV no caso de pacientes pré-operatórios de procedimentos de grande porte, mulheres que iniciam o uso de métodos anticoncepcionais ou portadores de elevadíssimo risco para tromboembolismos venosos. Já outros autores relatam que o risco de mortalidade por hemorragia com o uso de anticoagulantes é maior do que o risco de trombose em indivíduos previamente saudáveis. **Discussão:** Trombofilias hereditárias são definidas como uma predisposição aumentada para a ocorrência de eventos tromboembólicos venosos (ETV). Essa predisposição é decorrente de mutações em genes associados à cascata da coagulação, que desencadeiam estados de hipercoagulabilidade que, em tese, aumentam o risco de acidentes vasculares cerebrais (AVC) e de paralisia cerebral (PC) em crianças. Os ETV, por sua vez, são compreendidos como uma doença multigênica, na qual múltiplos fatores genéticos podem determinar o risco de trombose. Além disso, é uma doença multifatorial, ou seja, fatores de risco genéticos interagem dinamicamente com fatores adquiridos, contribuem para a ocorrência do evento trombótico. Diante disso, discute-se a necessidade de rastreio ou não de trombofilias hereditárias em crianças e adultos assintomáticos parentes em primeiro grau de indivíduo com tromboembolia e portador de alterações moleculares, dado que pode ser instituído tratamento profilático em caso de se reconhecer um risco elevado. A discussão leva em conta ainda que os ETV não necessariamente são causados pela presença dessas mutações genéticas, e sim por uma superposição de fatores – tanto genéticos quanto adquiridos e externos. Por isso, não se faz necessário o conhecimento prévio da trombofilias. Um tratamento profilático com anticoagulantes em indivíduos previamente saudáveis poderia submetê-los a riscos de hemorragias, sem adequada necessidade. **Conclusão:** O rastreio em indivíduos assintomáticos com história familiar de trombofilia hereditária (TH) deve ser decidido individualmente e após aconselhamento da família sobre os potenciais benefícios e limitações deste estudo. Entre as limitações, salienta-se o fato de os resultados encontrados não terem habitualmente implicação no controle de um evento trombótico agudo e a ocorrência de um resultado negativo poder criar uma sensação de falsa segurança. O maior benefício na identificação de uma TH é o incremento da prevenção do ETV em vários níveis.

623. REPRODUTIBILIDADE DO PLASMIC SCORE PARA DIAGNÓSTICO DE MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA ASSOCIADA A DEFICIÊNCIA ADQUIRIDA DE ADAMTS13: SÉRIE DE CASOS

Oliveira DS^a, Silva HF^a, Lima TG^a, Barbosa SAT^b, Benevides FLN^a, Oliveira MA^c, Boris NP^c, Filho FET^d

^a Hospital Geral Dr. César Cals, Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

^d Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Avaliar a reprodutibilidade do *Plasmic score* e a capacidade de prever pacientes com deficiência de ADAMTS13. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo feito em hospital geral em um estado do Nordeste do Brasil. Foram analisados os registros de prontuário de pacientes com o diagnóstico de microangiopatia trombótica (MAT), definido pela presença de plaquetopenia associada à anemia hemolítica microangiopática, de 2012 a 2016. As amostras foram colhidas no estado de origem e enviadas para análise no Mayo Clinic Laboratories para dosagem da ADAMTS13 feita através de ADMFX Fluorescence Resonance Energy Transfer. **Resultados:** Foram registrados 13 casos de microangiopatias trombóticas durante o período do estudo. Desses, três foram relacionados com neoplasias, não incluídos no estudo. Dos casos restantes, oito apresentavam dosagem de atividade de ADAMTS13 registrada em prontuário. Nenhuma paciente do estudo apresentava histórico de transplante de órgão sólido ou células-tronco hematopoéticas. O grupo de pacientes com ADAMTS13 com atividade abaixo de 10% tinha média de 39,5 anos; Hb média 6,8 g/dL; VCM médio 82,25 fL; LDH média 1.384 U/L; contagem plaquetária média 19.250/mm³ e INR médio de 1,06. Nesse grupo de pacientes não foi observada a presença de lesão renal aguda à admissão, mas uma paciente (25%) apresentava proteinúria no sedimento urinário. Entre as quatro pacientes desse grupo, todas apresentaram escore *Plasmic* acima de 6; no grupo de pacientes com ADAMTS13 > 10%, a média foi de 22 anos; Hb média 7 g/dL; VCM médio 87,25; LDH média 3.209,5 U/L, contagem plaquetária média 27.500/mm³ e INR médio de 1,77. Todas as pacientes apresentavam lesão renal aguda à admissão e tinham proteinúria na análise do sedimento urinário. As quatro estavam gestantes, duas apresentavam perda fetal. Entre as quatro pacientes desse grupo, todas apresentaram escore *Plasmic* abaixo de 6. **Discussão:** A reprodutibilidade desse instrumento no grupo de pacientes avaliados foi bastante satisfatória. Ele conseguiu discriminar de forma bastante acurada quem tinha deficiência de ADAMTS13 do grupo com atividade normal da enzima. O uso de tal escore pode ser extremamente benéfico para diagnóstico preemptivo e início de terapia adequada, bem como assinalar aqueles pacientes que mais se beneficiarão do tratamento. A importância de se iniciar rapidamente o tratamento baseado em plasmaférese e corticoterapia se faz pela patente melhoria da sobrevida dos pacientes, com diminuição da mortalidade de 90% para 10-20% no grupo de pacientes tratados com aférese. **Conclusão:** O *Plasmic score* foi eficaz em prever níveis reduzidos da atividade da ADAMTS13, bem como discriminar pacientes sem tal deficiência. No contexto da abordagem inicial de MAT em países em desenvolvimento, é importante se ter um instrumento de baixo custo, rápido e eficaz em prever pacientes com PTT. Mais estudos são necessários para avaliar a reprodutibilidade desse escore em pacientes admitidos com MAT, já que o presente estudo foi retrospectivo.

624. PERFIL DE PACIENTES ACOMPANHADOS COM MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA EM HOSPITAL DE ATENÇÃO TERCIÁRIA DO ESTADO DO CEARÁ: SÉRIE DE CASOS

Oliveira DS^a, Silva HF^a, Lima TG^a, Benevides FLN^a, Barbosa SAT^b, Oliveira MA^c, Boris NP^c, Filho FET^d

^a Hospital Geral Dr. César Cals, Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

^d Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Descrever os principais achados epidemiológicos, as necessidades transfusionais e os tratamentos usados nos pacientes acompanhados com microangiopatia trombótica (MAT). **Material e métodos:** Estudo

observacional de natureza transversal, quantitativo, retrospectivo, descritivo, com revisão de prontuários que envolveram pacientes internados com diagnóstico de MAT em um hospital público de referência terciária em Fortaleza (CE). **Resultados:** Durante o estudo foram identificados 13 casos de pacientes portadoras de MAT. Entre esses, três foram diagnosticados com MAT secundária a um processo neoplásico, dois por neoplasia de estômago e um por neoplasia metastática de sítio primário indeterminado. Todas as pacientes com MAT secundária à neoplasia evoluíram para o óbito. Entre os 10 casos restantes, dois não conseguiram fazer dosagem de ADAMTS13, não foi possível confirmar ou não o diagnóstico de PTT. Os demais casos foram então subdivididos entre paciente com PTT e não PTT. Todos os pacientes que entraram no estudo foram mulheres. A paciente mais jovem incluída no estudo tinha apenas 17 anos e a mais idosa 62. A distribuição por local de procedência demonstrou que seis (60%) eram procedentes do interior do estado; duas (20%) de Fortaleza; uma (10%) de outro estado (Piauí) e uma (10%) de outro país (Guiné-Bissau). Metade da população estudada (cinco casos) estava gestante no momento do internamento. Nove das dez (90%) pacientes do estudo foram submetidas à plasmáfereze (PE), foi feita uma média de 9,8 sessões entre as pacientes. Seis pacientes (60%) foram submetidas adicionalmente à corticoterapia, cinco sob a forma de pulsoterapia com metilprednisolona e uma apenas com o uso de prednisona 1 mg/kg. Uma paciente foi considerada refratária ao tratamento de primeira linha, foi usado o anticorpo monoclonal anti-CD20, rituximab. Adicionalmente, uma paciente necessitou de uso de rituximab por recaída após corticoterapia e PE. Nenhuma paciente apresentou refratariedade ou recaída após o uso do rituximab. Apenas uma paciente não recebeu transfusões de qualquer tipo. Nove pacientes receberam PFC, oito necessitaram de transfusão de CH e apenas três necessitaram de CP. **Discussão:** As MAT são um grupo heterogêneo de enfermidades. Muitas vezes a apresentação inicial é grave e fatal. No grupo de pacientes com deficiência de ADAMTS13 a média foi de 39,5 anos, em consonância com a idade média descrita na maioria dos estudos. No grupo de pacientes sem deficiência da proteinase, a média foi de 22 anos. Não se pode afirmar qual tipo preciso de MAT há entre as quatro pacientes avaliadas. Uma delas foi tratada como SHUa após exclusão de diagnósticos diferenciais e, após 56 dias de internação, iniciou ecilizumabe. Os outros três casos de MAT sem deficiência de ADAMTS13 não tiveram a doença de base definida. **Conclusão:** A raridade das MAT compromete o diagnóstico rápido. A base do tratamento é apoio hemoterápico, PE e terapia imunossupressiva nos casos de PTT; nos casos não PTT o tratamento depende da doença subjacente, como Hellp, CIVD, SAF, SHUstx/SHUa etc.

625. MICROANGIOPATIAS TROMBÓTICAS NÃO PTT: COMPLICAÇÕES ASSOCIADAS À GESTAÇÃO E A MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA EM SÉRIE DE 13 CASOS

Oliveira DS^a, Silva HF^a, Lima TG^a, Barbosa SAT^b, Benevides FLN^a, Boris NP^c, Oliveira MA^c, Filho FET^d

^a Hospital Geral Dr. César Cals, Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

^d Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Descrever o impacto da gravidez em pacientes acompanhadas com microangiopatia trombótica (MAT). **Material e métodos:** Estudo retrospectivo feito em hospital geral em um estado do Nordeste do Brasil. Foram analisados os registros de prontuário de pacientes com o diagnóstico de microangiopatia trombótica (MAT), definido pela presença de plaquetopenia associada à anemia hemolítica microangiopática, de 2012 a 2016. As amostras foram colhidas no estado de origem e enviadas para análise no Mayo Clinic Laboratories para dosagem da ADAMTS13 feita através de ADMFX Fluorescence Resonance Energy Transfer (Fret). **Resultados:** Foram registrados 13 casos de microangiopatias trombóticas durante o período do estudo. Desses, três foram relacionados com neoplasias, não foram incluídos no estudo. Dos casos restantes, oito apresentavam dosagem de atividade de ADAMTS13 registrada em prontuário. Nenhuma paciente do estudo apresentava histórico de transplante de órgão sólido ou células-tronco hematopoéticas. No grupo de pacientes com ADAMTS13 > 10%, a média foi de 22 anos; Hb média 7 g/dL; VCM médio 87,25; LDH média 3.209,5 U/L, contagem plaquetária média 27.500/mm³ e INR médio de 1,77. Todas as pacientes apresentavam lesão

renal aguda à admissão e tinham proteinúria na análise do sedimento urinário. As quatro estavam gestantes, duas apresentavam perda fetal. Três das quatro pacientes nesse grupo foram submetidas à plasmáfereze, uma média de 6,5 sessões. Uma paciente apenas usou prednisona em dose 1 mg/kg/dia. A presença de desfecho desfavorável (óbito, DRT ou DRC) foi de 75% (3/4) no grupo de pacientes sem disfunção de ADAMTS13. A única paciente que não apresentou desfecho desfavorável nesse grupo teve o diagnóstico presuntivo de síndrome hemolítica-urêmica atípica (SHUa) após exclusão de outros diagnósticos diferenciais e usou bloqueador do C5, eculizumabe. **Discussão:** A gestação esteve associada no presente estudo a níveis não reduzidos de ADAMTS13 ($p = 0,029$), configuraram casos de MAT não PTT. Apesar de altas taxas de mortalidade, pacientes com PTT foram submetidas mais rapidamente à terapia modificadora de curso da doença, resultou em taxas melhores de sobrevida. Pacientes com MAT não PTT, infelizmente, ficam com diagnóstico não claro e submetidos na maioria das vezes a terapêuticas não direcionadas. **Conclusão:** No presente estudo pacientes que estavam gestantes quando foram diagnosticadas com MAT tiveram menos chance de ter PTT e maior risco de complicações compostas (óbito/DRC/DRT).

626. MICROANGIOPATIAS TROMBÓTICAS E LESÃO RENAL AGUDA: SÉRIE DE CASOS EM HOSPITAL DE ATENÇÃO TERCIÁRIO DO ESTADO DO CEARÁ

Oliveira DS^a, Lima TG^a, Benevides FLN^a, Barbosa SAT^b, Silva HF^a, Oliveira MA^c, Boris NP^c, Filho FET^d

^a Hospital Geral Dr. César Cals, Fortaleza, CE, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Fortaleza, CE, Brasil

^c Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil

^d Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Avaliar a presença de lesão renal aguda (LRA) e o impacto dessa no desfecho de pacientes com púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e com outros tipos de microangiopatias trombóticas (MAT). **Material e métodos:** Estudo retrospectivo feito em hospital geral em um estado do Nordeste do Brasil. Foram analisados os registros de prontuário de pacientes com o diagnóstico de MAT de 2012 a 2016. As amostras foram colhidas no estado de origem e enviadas para análise no Mayo Clinic Laboratories para dosagem da ADAMTS13 feita através de ADMFX Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET). **Resultados:** Entre os parâmetros clínicos, o que mais se destaca é a presença de LRA, principalmente com necessidade de hemodiálise, parâmetro observado exclusivamente no grupo de pacientes com atividade normal de ADAMTS13. A creatinina média do grupo sem disfunção enzimática foi de 2,95 versus 0,8 do grupo com atividade reduzida ($p = 0,01$). Observou-se apenas um óbito nas oito pacientes selecionadas para a análise de subgrupos, ocorreu no subgrupo de pacientes sem deficiência de ADAMTS13 e presença de LRA. Quando analisados do ponto de vista de um desfecho composto de óbitos e evolução para DRC, continuamos a observar uma tendência a um pior prognóstico no grupo de pacientes com ADAMTS13 > 10%, 75% de desfecho ruim nesse subgrupo e nenhum desfecho desfavorável no outro ($p = 0,123$). **Discussão:** LRA é um marcador importante de desfecho desfavorável em pacientes com doenças graves. Nenhum dos pacientes com ADAMTS13 < 10% apresentava LRA. Os dados internacionais são conflitantes a respeito da relação entre PTT e LRA. A despeito de inicialmente estar presente na pênade descrita por Amorosi e Uhlmann, James et al., do registro de Oklahoma (EUA), descrevem a frequência de cerca de 5% de LRA em pacientes com diagnóstico de PTT. Na contramão, o registro francês relata 40% de insuficiência renal, 15% dos pacientes necessitaram de terapia dialítica. Todos os pacientes com ADAMTS13 > 10% apresentavam LRA à admissão. Todos fizeram terapia dialítica durante o internamento. Apenas uma paciente recuperou completamente a função renal, recebeu eculizumabe durante a internação. LRA é um importante fator de prognóstico de pacientes com MAT. Os diferentes subtipos de MAT se comportam de maneira diferente quanto à presença ou não de LRA. Classicamente, a SHU se apresenta inicialmente com LRA, muitas vezes com critérios de diálise de urgência. A presença de LRA na PTT é mais controversa, apesar de estudos anteriores relatarem até 5% de falha renal nessa afecção. Estudo francês de 2016 demonstrou maior prevalência nesse grupo de pacientes, até 20%. A LRA na CIVD muitas vezes está associada ao processo infeccioso subjacente, chega a até 50% dos casos. A presença de LRA na HELLp é descrita em 5% dos pacientes; entretanto, dados brasileiros relatam frequência de 20%. Essa discrepância pode es-

tar associada às dificuldades inerentes ao sistema brasileiro de saúde, que ainda tem entraves no atendimento pré-natal. A SAF catastrófica evolui com LRA em até 70% dos casos. **Conclusão:** No presente estudo a LRA foi marcador de MAT não PTT, bem como esteve associada a pior desfecho.

627. TROMBOFILIAS E CAUSAS DE TROMBOSE VENOSA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DO HOSPITAL DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO

Negreiros ES, Negreiros ES, Serafim KS, Serafim KS, Nascimento ACKVD, Nascimento ACKVD

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A trombose venosa em sistema nervoso central (TVC) é uma manifestação rara e com definição de conduta em longo prazo ainda discutível em muitos casos, a depender das causas e das repercussões locais. **Objetivo:** Avaliar prevalência de trombofilias em pacientes com diagnóstico de TVC acompanhados na Santa Casa de São Paulo e identificar os fatores de risco mais frequentes nesses pacientes. **Material e métodos:** Estudo de série de casos retrospectivo de prontuários de pacientes com TVC acompanhados de janeiro de 2011 a junho de 2016. **Resultados:** Foram analisados 19 pacientes, 15 mulheres (83,3%) e três homens (16,7%). Mediana de 32,5 anos, com mínima de 17 e máxima de 62. Foram identificados quatro (22,22%) pacientes com trombofilias: um com deficiência de proteína C e S e protrombina mutante, um com deficiência de proteína C e S e hiper-homocisteinemia, um com hiper-homocisteinemia e um paciente com SAAF. Outros fatores de risco foram: uso de anticoncepcional em 11 mulheres (61,1%), trombocitemia essencial, esclerose múltipla e pulsoterapia prolongada, compressão tumoral e dois pacientes (11,11%) com causa desconhecida. A média de tempo de anticoagulação foi de 24,88 meses, o tempo máximo de anticoagulação foi de 210 meses em paciente com três trombofilias e tromboes prévias que permanece em anticoagulação perene. Uma paciente (5,6%) fez cirurgia descompressiva devido a hipertensão intracraniana. Nenhum outro paciente fez tratamento local. Após mediana de seguimento de 11 meses para amostra total de 18 pacientes houve um óbito. A sobrevida global pelo Kaplan-Meier foi de 94,1% (mais ou menos 5,7%). **Discussão:** Observamos semelhanças com a literatura, como a predominância em jovens do gênero feminino e a etiologia multifatorial. Como principal fator de risco para TVC destacou-se o uso de anticoncepcional oral em mulheres. As trombofilias hereditárias ou adquiridas também foram identificadas em 4% de todos os pacientes. Relatamos a associação de deficiência de proteínas C e S e mutação da protrombina num mesmo indivíduo, sem, contudo, poder justificá-las. Demais condições protrombóticas associadas foram inflamação, medicações e compressão tumoral. A anticoagulação foi o tratamento escolhido em todos os pacientes, mesmo na presença de sangramento intracerebral, com duração média de 6-12 meses. Sabe-se da necessidade da avaliação individual dos fatores de risco para recorrência de tromboes, pode-se assim diminuir o tempo de anticoagulação e exposição a efeitos deletérios das medicações. Nota-se que o prognóstico de TVC é bom em relação a outras doenças cerebrovasculares, com taxa de mortalidade baixa. **Conclusão:** O perfil epidemiológico dos pacientes mostrou maior incidência de TVC em mulheres jovens submetidas à exposição hormonal, conforme a literatura. Os fatores de risco protrombóticos, os sintomas clínicos e a taxa de mortalidade foram similares aos vistos na literatura.

628. COMPARAÇÃO DE FERRAMENTAS DE ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO PARA TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV) EM PACIENTES CIRÚRGICOS COM CURTA PERMANÊNCIA HOSPITALAR

Chindamo MC, Sardinha GG, Marques AM, Silva ARO, Souza CC, Silva MTBE, Lopes ACA, Goncalves LJ, Nunes AB

Hospital Barra D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Comparar o desempenho do escore de Pannucci, uma ferramenta de avaliação de risco de TEV para cirurgia ambulatorial (permanência hospitalar < 24h), com o algoritmo baseado nas recomendações da 8ª Diretriz da ACCP e no escore de Caprini na avaliação de risco de TEV em pacientes submetidos a cirurgias com tempo de hospitalização < 24 h.

Material e métodos: O risco de TEV foi avaliado em pacientes cirúrgicos no dia da internação com um algoritmo baseado nas recomendações da 8ª Diretriz da ACCP (2012) e no escore de Caprini (2005) e classificado como baixo, intermediário ou alto. Profilaxia farmacológica foi recomendada nos riscos intermediário e alto. Foram incluídos pacientes internados no primeiro trimestre de 2017 submetidos a procedimentos cirúrgicos com alta em até 24h e que não tiveram prescrição de profilaxia farmacológica apesar das recomendações da 8ª ACCP e/ou escore de Caprini. Esses casos foram reclassificados com o escore de Pannucci, que recomenda profilaxia farmacológica apenas nos casos que categoriza como muito alto risco para TEV. Comparamos a proporção de pacientes classificados como muito alto, alto, intermediário ou baixo risco para TEV de acordo com as três ferramentas mencionadas. A ocorrência de eventos sintomáticos de TEV foi avaliada por meio de uma entrevista telefônica no prazo de 90 dias após a cirurgia e/ou por retorno ao hospital por diagnóstico de TEV. **Resultados:** Foram incluídos 175 pacientes: média de idade 51,2 anos; 57,7% do sexo feminino. O tempo médio de cirurgia foi de 102 minutos. Com relação ao tipo de cirurgia, a distribuição foi a seguinte: 27% ortopédicas não maiores, 26% geral videolaparoscópicas, 19% otorrinolaringológicas, 10% ginecológicas, 18% outros. A classificação do risco de TEV respectivamente de acordo com 8ª ACCP, escore de Caprini e Pannucci foi a seguinte: baixo risco: seis (3,4%), três (1,8%) e 128 (73,2%); risco intermediário: 97 (55,4%), 146 (83,4%) e 34 (19,4%); alto risco: 72 (41,2%), 26 (14,8%) e 11 (6,3%); muito alto risco (aplicada apenas para o escore de Pannucci): duas (1,1%). De acordo com os critérios acima mencionados, a proporção de pacientes candidatos a receber profilaxia farmacológica foi a seguinte: 169 (96%) de acordo com a 8ª ACCP, 172 (98%) de acordo com o escore de Caprini e apenas duas (1,1%) de acordo com a estratificação de Pannucci. Dois eventos de TEV sintomático (1,1%) ocorreram durante os 90 dias de seguimento dos pacientes (uma colecistectomia e uma artroscopia de joelho). **Discussão:** Na população estudada houve uma superestimação do risco de TEV quando avaliado pelas ferramentas tradicionais. A não indicação de profilaxia farmacológica nos pacientes cirúrgicos de curta permanência avaliados pelo escore de Pannucci foi mais coerente com a prática médica diária, uma vez que a taxa de eventos foi muito baixa. No entanto, existem limitações no estudo relacionadas à representatividade dos tipos de cirurgias na amostra e ao menor número de fatores de risco considerados no escore de Pannucci. **Conclusão:** É necessário revisar as ferramentas de avaliação de risco de TEV para pacientes cirúrgicos submetidos a procedimentos de curta permanência para uma adequada indicação de profilaxia farmacológica.

629. VALIDAÇÃO EXTERNA DO ESCORE IPSET (INTERNATIONAL PROGNOSIS SCORE FOR ESSENTIAL THROMBOCYTHEMIA) E AVALIAÇÃO DE FATORES DE RISCO RELACIONADOS À TROMBOSE NOS PACIENTES COM TROMBOCITEMIA ESSENCIAL (TE) ACOMPANHADOS NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Prestes POP, Valim AKZ, Medina AB, Seguro FS, Suganuma LM, Oliveira LCP, Rocha V, D'amico EA

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar possíveis fatores relacionados ao maior risco de eventos tromboembólicos (TEE) nos pacientes com TE e validar o escore IPSET original e revisado. **Material e métodos:** Foram selecionados 152 pacientes com diagnóstico inicial de TE, dos quais 17 foram excluídos pela ausência de biópsia de medula ao diagnóstico ou não preencherem os critérios de TE segundo a classificação da WHO (World Health Organization) de 2008. Foram analisados idade, sexo, TEE, presença da mutação JAK2 V617F (MUT JAK2) e do gene da calreticulina (CALR), fatores de risco cardiovasculares (tabagismo, hipertensão arterial e diabetes mellitus), valores de hemoglobina, leucócitos e plaquetas ao diagnóstico, além de progressão para mielofibrose (MF) ou leucemia aguda (LA). Os pacientes foram subdivididos entre os grupos de risco conforme o escore IPSET (original e revisado). As curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de trombose foram construídas segundo grupos de risco e comparadas com o teste log-rank. Foi usada análise multivariada, via regressão logística binária múltipla, para identificar covariáveis associadas ao risco de TEE. **Resultados:** A média dos 135 pacientes analisados foi de 62,10 anos (21-95), com maior prevalência do sexo feminino F:69,3% (94), MUT JAK2 em 50,37% (68) e CALR em 17% (23). Os TEE ocorreram em 32,59% (44) e progressão

para MF ou LA em 11,1% (15). Na análise multivariada, TEE (HR 42,35; IC 95% 8,5-infinito; $p < 0,001$), sexo masculino (HR 2,52; IC 95% 1,17-5,44; $p = 0,019$) e MUT JAK2 (HR 2,1; IC 95% 1,0-4,41; $p = 0,049$) foram fatores de risco independentes para TEE e a mutação CALR (HR 0,23; IC 95% 0,06-0,82; $p = 0,024$) foi fator protetor. Não se observou significância estatística com idade superior a 60 anos. As curvas de sobrevida foram similares às do estudo inicial (IPSET), mas no escore revisado houve inversão das curvas de risco baixo e intermediário. **Discussão:** Classicamente os pacientes com TE são divididos em dois grupos de risco, alto e baixo, de acordo com a presença de idade acima de 60 anos e TEE prévios. O escore IPSET (2012) mostrou maior poder de avaliação de risco de TEE e inclui a MUT JAK2 e fatores de risco cardiovasculares. O escore é baseado em uma pontuação e divide os pacientes em três níveis (baixo, intermediário e alto risco). O IPSET revisado (2015) considera como alto risco aqueles com TEE prévio ou idade acima de 60 anos associada à MUT JAK2; risco intermediário aqueles com idade acima de 60 anos; baixo risco, aqueles com MUT JAK2 e muito baixo risco aqueles com nenhum fator. Na nossa população foi encontrado maior número de pacientes jovens do que o esperado, principalmente naqueles com trombose. Talvez um viés de encaminhamento possa ter interferido nos resultados e o diagnóstico da TE nos jovens, que normalmente não têm seguimento médico, foi ocasionado pelo evento trombótico. Os pacientes idosos, que habitualmente já têm seguimento, foram encaminhados em sua maioria após achado de exames laboratoriais. Talvez por esse motivo a idade superior a 60 anos não foi um fator de risco para trombose na nossa população. **Conclusão:** O escore IPSET original tem maior poder de avaliação de risco de trombose e se mostrou válido na nossa população com diagnóstico de TE.

630. RESULTADOS DE UM PROGRAMA DE PREVENÇÃO DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO HOSPITALAR COM ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR

Chindamo MC, Sardinha GG, Mousinho DO, Schiavinni W, Dias J, Nunes AB

Hospital Barra D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Descrever a integração da equipe multidisciplinar no programa de profilaxia para o tromboembolismo venoso (TEV) e o impacto na redução de eventos relacionados à hospitalização. **Material e métodos:** Foram avaliados pacientes internados de outubro/2012 a março/2017 quanto ao risco de TEV, nas primeiras 24h de hospitalização, como parte de um programa denominado Zona de Segurança contra o TEV. A avaliação inicial do risco, bem como as revisões a cada 48 h e/ou nas transferências internas, foi feita por farmacêuticos clínicos, aplicou-se um algoritmo baseado na 8ª Diretriz da ACCP e na Diretriz Brasileira de Profilaxia de TEV para os pacientes clínicos, contemplou também o risco de sangramento. Intervenções em tempo real dos farmacêuticos foram usadas como estratégia para promover o cumprimento e aumentar o conhecimento dos médicos sobre as recomendações de profilaxia. O uso adequado de métodos mecânicos (compressor pneumático intermitente) foi monitorado por enfermeiros, também responsáveis pelo registro das horas de uso do dispositivo/dia, e orientação correta do uso para pacientes e parentes. Um protocolo de deambulação precoce foi aplicado por fisioterapeutas e enfermeiros para incentivar a deambulação em pacientes independentes e o respectivo registro da metragem percorrida/dia em um "diário de caminhada" (usado para classificar a mobilidade). Um programa de reabilitação motora foi aplicado a todos os pacientes com perdas funcionais reais ou potenciais. A sinalização de sangramentos atribuíveis ao uso dos anticoagulantes e/ou plaquetopenia induzida por heparina foi feita por enfermeiros e farmacêuticos com posterior análise multidisciplinar. Alertas sobre a indicação de profilaxia estendida para cirurgias ortopédicas e oncológicas de alto risco foram feitos pelos farmacêuticos junto ao corpo clínico no preparo para alta hospitalar. Indicadores de desempenho foram monitorados e os resultados discutidos com o corpo clínico para melhorias de processo. **Resultados:** Os seguintes indicadores foram acompanhados numa média de 450 internações/mês sob risco de TEV: 1) pacientes clínicos que recebem terapia adequada: 94% (90-99%); 2) pacientes cirúrgicos de alto risco que recebem profilaxia adequada: 92% (88-98%); 3) pacientes cirúrgicos ou clínicos que usam corretamente métodos mecânicos: 95% (90-100%); 4) incidência da trombose venosa profunda: 0,3% (0-0,7%); 5) incidência de embolia pulmonar: 0,05% (0-0,2%); 6) taxa de mortalidade por TEV: 0,03% (0-0,2%); 7) retorno hospitalar dentro de 30 dias por TEV: 0,2% (0-0,6%); 8) complicações da profilaxia farmacológica: 0,7%. **Discussão:** A abordagem multidisciplinar com definição

de funções inclusive estratificação de risco de TEV e risco de sangramento na admissão, reavaliação periódica dos riscos durante a hospitalização, uso correto de métodos farmacológicos e/ou mecânicos de acordo com o risco, programas de mobilização precoce, educação de pacientes/parentes e avaliação para indicação de profilaxia estendida representou os pontos estratégicos do programa de prevenção de TEV. **Conclusão:** O risco de TEV foi significativamente reduzido com a implantação de um protocolo multidisciplinar que contemplou todas as etapas da assistência.

631. PREVALÊNCIA DA PRESENÇA DE ANTICOAGULANTE LÚPICO EM PACIENTES DO SEXO FEMININO NO LABORATÓRIO SABIN DE JANEIRO DE 2016 A JULHO DE 2017

Silva KC, Ribeiro SS

Laboratório Sabin, Brasília, DF, Brasil

Introdução: O anticoagulante lúpico é constituído por autoanticorpos antifosfolípidos carregados negativamente ou complexo de fosfolípidos com beta-2-glicoproteína 1 ou fatores de coagulação como a protrombina. Ele interfere na função dos vasos sanguíneos, é um importante fator de risco adquirido para trombose venosa e arterial. É detectado frequentemente em mulheres com aborto recorrente. **Material e métodos:** Foi feito um levantamento a partir do banco de dados dos pacientes que fizeram a pesquisa de anticoagulante lúpico no Laboratório Sabin de janeiro de 2016 a julho de 2017. Nesse intervalo, foram feitas 15.798 pesquisas de anticoagulante lúpico, 15.505 (98,14%) com ausência de anticoagulante lúpico e 293 (1,86%) com presença. Depois foi verificado o sexo de cada paciente com presença de anticoagulante lúpico. **Resultados:** Tivemos 293 resultados com presença de anticoagulante lúpico. Desses, 249 (85%) foram de pacientes do sexo feminino e 44 (15%) do masculino. **Conclusão:** Podemos confirmar que há uma maior prevalência do anticoagulante lúpico em mulheres. Por ser um autoanticorpo que aumenta os riscos de complicações na gravidez, deve ser detectado precocemente para que providências sejam tomadas em tempo ágil e não ocorra maiores problemas.

632. ANÁLISE DE EVENTOS DE TROMBOEMBOLISMO VENOSO OCORRIDOS APÓS A IMPLANTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE PROFILAXIA HOSPITALAR

Chindamo MC, Sardinha GG, Marques AM, Silva ARO, Souza CC, Silva MTBE, Lopes ACA, Goncalves LJ, Nunes AB

Hospital Barra D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Analisar eventos de tromboembolismo venoso (TEV) ocorridos em pacientes hospitalizados após a institucionalização de um programa de prevenção de TEV e mapear oportunidades de melhorias nas lacunas de uso da correta profilaxia. **Material e métodos:** Foram analisados os eventos de TEV ocorridos durante a hospitalização e as readmissões por TEV em até 90 dias após a alta, em 2016. Foram considerados para análise pacientes com TEV sintomático: trombose venosa profunda diagnosticada por doppler venoso e/ou embolia pulmonar avaliada por angiotomografia, cintilografia ou arteriografia pulmonar. Os pacientes foram classificados em quatro grupos, consideraram-se o tipo de patologia, clínica ou cirúrgica, e o local onde foram inicialmente admitidos de acordo com a gravidade da doença: terapia intensiva (UTI) ou unidade de internação (UI). As taxas de TEV e o tempo de permanência hospitalar foram avaliados em cada grupo. **Resultados:** Foram avaliados 6.886 pacientes para o risco de TEV: 4.743 clínicos e 2.143 cirúrgicos. A taxa global de TEV foi de 0,45%; 0,27% em pacientes clínicos e 0,84% nos cirúrgicos. O tempo médio de internação de cada grupo foi o seguinte: quatro dias para pacientes clínicos admitidos em UI; oito dias para pacientes clínicos inicialmente admitidos em UTI; dois dias para pacientes cirúrgicos admitidos em UI e sete dias para pacientes que fizeram pós-operatório inicial em UTI. A ocorrência de TEV (durante hospitalização ou após alta) em cada categoria foi respectivamente: 1) pacientes clínicos de UI- 3/1.121 (0,26%) dos quais 2/3 (67%) após alta; 2) pacientes clínicos de UTI- 10/3.622 (0,28%), 1/10 (10%) após alta; 3) pacientes cirúrgicos de UI- 11/1.602 (0,68%), 9/11 (82%) após alta; 4) pacientes cirúrgicos de UTI - 7/541 (1,30%), 1/7 (14%) após alta. O tempo médio para ocorrência do evento foi de 11 dias. Análises de casos de

TEV: pacientes clínicos e cirúrgicos de UTI receberam profilaxia durante a hospitalização, considerou-se o risco de TEV vs. hemorragia. Alguns eventos ocorreram durante o uso de dispositivos mecânicos por contraindicação à profilaxia farmacológica. Pacientes clínicos de UI receberam profilaxia durante a hospitalização, mas não foi indicada na alta para os casos com manutenção de imobilidade. Dos pacientes cirúrgicos de UI com eventos, 40% não receberam qualquer tipo de profilaxia; o restante recebeu profilaxia apenas durante a hospitalização. **Discussão:** Maiores taxas de TEV ocorreram em pacientes cirúrgicos comparados com pacientes clínicos, especialmente naqueles de UTI (4,8 x maior), apesar do uso de algum tipo de profilaxia. Em pacientes cirúrgicos não críticos os eventos foram mais frequentes após a alta, refletiram o menor tempo de hospitalização e o não uso do tempo recomendado de profilaxia farmacológica (mínimo de sete a 10 dias). **Conclusão:** A implantação de um programa de profilaxia de TEV reduz significativamente as taxas de eventos sintomáticos em pacientes hospitalizados ou com internações recentes. No entanto, lacunas ainda ocorrem na continuidade da profilaxia no domicílio em pacientes cirúrgicos de curta permanência hospitalar e nos pacientes clínicos com imobilidade mantida e/ou persistência de múltiplos fatores de risco.

633. TROMBOFILIAS E CAUSAS DE TROMBOSE VENOSA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL NO HOSPITAL DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO

Negreiros ES, Serafim KS, Nascimento ACKVD

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A trombose venosa em sistema nervoso central (TVC) é uma manifestação rara e com definição de conduta em longo prazo ainda discutível em muitos casos, a depender das causas e repercussões locais. **Objetivo:** Avaliar a prevalência de trombofilias em pacientes com diagnóstico de TVC acompanhados na Santa Casa de São Paulo (SCSP) e identificar os fatores de risco mais frequentes nesses pacientes. **Material e métodos:** Estudo de série de casos retrospectivos de prontuários de pacientes com TVC acompanhados de janeiro de 2011 a junho de 2016 na (SCSP). **Resultados:** Dezenove pacientes, 15 mulheres (83,3%) e três homens (16,7%), um foi excluído do estudo. Mediana de idade de 32,5 anos, com mínima de 17 e máxima de 62 anos. Foram identificados quatro (22,22%) pacientes com trombofilias: um com deficiência de proteína C e S e protrombina mutante, um com deficiência de proteína C e S e hiperhomocistemia, um com hiper-homocistemia e um com SAAF. Outros fatores de risco foram: uso de anticoncepcional em 11 mulheres (61,1%), trombocitemia essencial, esclerose múltipla e pulsoterapia prolongada, compressão tumoral e dois pacientes (11,11%) causas desconhecidas. A média de tempo de anticoagulação foi de 24,88 meses, o tempo máximo de anticoagulação foi de 210 meses em paciente com três trombofilias e tromboembolismos que permaneceu em anticoagulação perene. Uma paciente (5,6%) fez cirurgia descompressiva devido à hipertensão intracraniana. Nenhum outro paciente fez tratamento local. Após mediana de seguimento de 11 meses para amostra total de 18 pacientes houve um (um) óbito. A sobrevida global pelo Kaplan-Meier foi de 94,1% (mais ou menos 5,7%). **Discussão:** Observamos semelhanças com a literatura, como a predominância em jovens do gênero feminino e a etiologia multifatorial. Como principal fator de risco para TVC destacou-se o uso de anticoncepcional oral em mulheres (61,1%). As trombofilias hereditárias ou adquiridas também foram identificadas (22,22%) em todos os pacientes. Relatamos a associação de deficiência de proteínas C e S e mutação da protrombina num mesmo indivíduo, sem, contudo, poder justificá-las. Demais condições protrombóticas associadas foram inflamação, medicações e compressão tumoral. A anticoagulação foi o tratamento escolhido em todos os pacientes, mesmo na presença de sangramento intracerebral, com duração média de 6-12 meses. Sabe-se da necessidade da avaliação individual dos fatores de risco para recorrência de tromboembolismos, pode-se assim diminuir o tempo de anticoagulação e exposição a efeitos deletérios das medicações. Nota-se que o prognóstico de TVC é bom em relação a outras doenças cerebrovasculares, com taxa de mortalidade baixa. **Conclusão:** O perfil epidemiológico dos pacientes mostrou maior incidência de TVC em mulheres jovens submetidas à exposição hormonal, conforme a literatura. Os fatores de risco protrombóticos, sintomas clínicos e a taxa de mortalidade foram similares aos vistos na literatura.

634. PURPURA FULMINANS FATAL COM NECROSE PENIANA EM PORTADOR DE DEFICIÊNCIA DE PROTEÍNA C

Steffenello-Durigon G^{a,b}, Peters LGB^{a,b}, Castro DV^{a,b}, Dal-Pont MD^{a,b}, Scheffer AB^{a,b}, Monteiro TDM^{a,b}, Genovez G^c

^a Viver Clínica Médica, Florianópolis, SC, Brasil

^b Hospital Unimed Grande Florianópolis, São José, SC, Brasil

^c SOS Cardio Hospital, Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A purpura fulminans (PF) é uma síndrome rara caracterizada por trombose intravascular e necrose hemorrágica da pele com um curso rapidamente progressivo acompanhada de colapso vascular e coagulação intravascular disseminada (CIVD). Em adultos está geralmente associada à trombofilia. A probabilidade de amputações é alta, assim como a mortalidade. A rápida identificação e o rápido tratamento são de suma importância para melhor desfecho clínico. Há poucos relatos com envolvimento de necrose peniana. Descrevemos o caso de um paciente com PF secundário a deficiência de proteína C que evoluiu para necrose peniana e óbito. **Relato de caso:** Masculino, 61 anos, internou para orquiectomia E e orquipelexia à D por edema e hematoma escrotal com suspeita de trombose de funículo espermático. História pregressa de trombofilia (não sabida qual durante a internação) com três episódios trombóticos prévios, em uso de anticoagulação oral havia 17 anos. Troca da anticoagulação de warfarina por rivaroxabana três semanas antes da internação. Evoluiu com lesões isquêmicas em membros inferiores que confluíram progressivamente associadas a uma evolução com edema e lesão isquêmica em pênis, escroto, raízes das coxas e região suprapúbica com necessidade de desbridamento em dois momentos. Iniciada terapêutica com heparina baixo peso molecular (HBPM) e reposição de plasma fresco congelado (PFC). Tentativa de troca de HBPM por warfarina com pioria clínica e progressão para um quadro de CIVD com hematúria em pós-operatório, coagulopatia (RNI > 10), plaquetopenia (43.000) e anemia (hb 5 g/dL). Foram necessárias transfusões de concentrados de hemácias, plaquetas e PFC. Trocada a HBPM para heparina não fracionada em bomba de infusão com controle laboratorial rigoroso (alvo TTPa 50-70s). Durante a investigação hospitalar identificou-se uma deficiência de proteína C (0,3%) associada a quadro séptico secundário de foco perineal com necessidade de antibioticoterapia de amplo espectro e anfotericina B. Crescimento de levedura em hemocultura. Paciente após 23 dias de internação hospitalar evoluiu para choque séptico com falência progressiva de múltiplos órgãos, hemorragia cerebral e óbito.

Discussão: A PF é uma condição hematológica grave e rapidamente progressiva. Identificada pela ativação generalizada da cascata de coagulação, resulta em trombose de pequenos vasos e subsequente desenvolvimento de isquemia. Isso se manifesta como lesões maculares eritematosas que desenvolvem necrose central que podem evoluir para necrose de pele ou de tecido celular subcutâneo. A necrose do pênis é rara devido à extensa circulação sanguínea colateral. Recentemente Houghart et al. publicaram um caso bem-sucedido de PF com necrose peniana. Os achados histológicos das lesões de pele em 20 pacientes adultos com diagnóstico de PF foram lesões vasculares com trombose grave, congestão vascular maciça, dilatação com dano endotelial difuso e perda de marcadores de integridade endotelial. Essas lesões culminaram em necrose das células endoteliais. Também foi observada a presença de bactérias no sítio do dano vascular. **Conclusão:** A evolução fatal do nosso caso alerta para a necessidade de identificação precoce da síndrome associada a terapêutica agressiva e multiprofissional a fim de diminuir a mortalidade. Estudos clínicos com um maior número de pacientes adultos devem ser feitos para elucidação dos mecanismos de ação progressivos e fulminantes que os acometem e, posteriormente, maior acesso a terapia-alvo.

635. APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA: HEMORRAGIA HEPÁTICA: RELATO DE CASO

Rogério DB, Bucci KB, Matos AV, Rocha JD, Filho LJSM, Siqueira LG, Satnzion RL, Vieira GA

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de uma mulher jovem com hemorragia hepática consequente a ruptura de artéria hepática, como apresentação clínica inicial de uma púrpura trombocitopênica trombótica. **Relato de caso:** Uma mulher de 35 anos com diagnóstico prévio de hipotireoidismo

autoimune foi internada no hospital com história de trombocitopenia e anemia normocítica e normocrômica diagnosticadas havia uma semana, em uso de prednisona 1 mg/kg introduzida em outro serviço. À admissão, sofria de dor abdominal intensa e evoluiu, na sala de emergência, com bradicardia, afasia, hipoacusia e redução do nível de consciência com necessidade de intubação orotraqueal. A avaliação do sistema nervoso central na TC foi normal e a ultrassonografia abdominal evidenciou sangramento hepático, com grande quantidade de líquido na cavidade abdominal. Evoluiu com choque hemorrágico, atingiu níveis de lactato arterial superiores a 90. Iniciadas noradrenalina e a polifransusão (no primeiro dia recebeu 11 concentrados de hemácias, plasma fresco congelado e crioprecipitado). Com hemorragia hepática suspeita, fez-se uma arteriografia hepática e foram encontradas microfístulas arterioportais. Feita embolização hepática direita e o estudo angiográfico após embolização mostrou melhoria do fluxo venoso portal e redução do fluxo arterial para o lobo direito. No dia seguinte, evoluiu com nova queda de hemoglobina, aumento de volume abdominal, com nova necessidade de politransfusão, foi evidenciada nova hemorragia hepática. Foi submetida a outra angiografia hepática, feita outra embolização no ramo do segmento IV da artéria hepática esquerda. Foi feita paracentese com retirada de 2.600 mL de líquido hemorrágico com então melhoria dos parâmetros ventilatórios, foi extubada. Durante esse período, atingiu níveis de plaquetas de $115 \times 10^3/\text{UL}$. Três dias depois, evoluiu com rebaixamento do nível de consciência, queda na contagem de plaquetas e da hemoglobina, sem evidência de sangramento, elevação do DHL e bilirrubina indireta, presença de esquizócitos no sangue periférico, bem como febre. Foi possível estabelecer diagnóstico de púrpura trombocitopênica trombótica. A terapia foi iniciada com plasmaferese terapêutica. Investigação do sistema nervoso central com angiorressonância evidenciou múltiplos focos isquêmicos pequenos em ambos os hemisférios cerebrais, núcleos basais e hemisfério cerebelar esquerdo. Devido à gravidade do quadro e pouca melhoria após primeiras sessões de plasmaferese, foi iniciado rituximab 375 mg/m^2 semanalmente por quatro semanas. Evoluiu com melhoria neurológica progressiva, foi extubada 11 dias após o início da plasmaferese. O paciente recebeu 32 dias de plasmaferese diária e após cinco dias com contagens de plaquetas superiores a $150 \times 10^3/\text{UL}$, esse procedimento foi interrompido, sem queda de plaquetas e normalização de sintomas neurológicos. **Discussão:** Hemorragias hepáticas associadas a fístulas arterioportais estão descritas na literatura como secundárias principalmente a tumores hepáticos ou processos traumáticos. Não há relato de apresentação de sangramento hepático associado a fístulas arterioportais em paciente com púrpura trombocitopênica trombótica.

636. QUALIDADE DA ANTICOAGULAÇÃO ORAL COM VARFARINA NOS PACIENTES COM SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE (SAF) DO AMBULATÓRIO DE TROMBOFILIAS DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HC – FMUSP

Inowe EK, Okazaki E, Villaa PR, Zeinad-Valim AK, Sandoval EPN, Rocha TRF, Rocha V, D'amico EA

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

Introdução: A síndrome antifosfolípide (SAF) é uma condição autoimune adquirida que consiste em eventos tromboembólicos e/ou obstétricos, na presença de anticorpos antifosfolípidos (APA). O tratamento se baseia no início da anticoagulação com heparina, seguida do uso de antagonistas orais da vitamina K (AVK). Para avaliar a qualidade da anticoagulação com AVK, alguns estudos mostraram que o TTR, *time in therapeutic range*, pode ser usado como preditor de desfecho adverso quando em baixos níveis. O TTR representa a porcentagem de tempo em que o paciente se encontra dentro da faixa terapêutica de anticoagulação. **Objetivo:** Avaliar o TTR dos pacientes com SAF em uso de AVK do Ambulatório de Trombofilias e verificar associação do TTR com os eventos adversos (hemorragia/trombose). **Metodologia:** Revisão de prontuários de pacientes com SAF (critérios do Consenso Internacional de Sydney) e em uso de AVK do ambulatório de trombofilias. Foram calculados os valores médio e mediano do TTR de cada paciente, com os valores de RNI do início do seguimento no serviço até a última consulta ou dezembro de 2015, e foi verificada associação do TTR com eventos adversos. **Resultados:** Revisados 93 prontuários, foram excluídos dois: um por uso apenas de heparina e outro por início recente de tratamento. A média de acompanhamento foi de 6,34 anos. População jovem

(idade média do primeiro evento trombótico: 31,8 anos nas mulheres; 41,2 anos nos homens), predomínio do sexo feminino (58,24%), trombozes de repetição (27%) e sítios incomuns (62%). Os valores de TTR variaram de 33,34% a 91,67%, com média de 62,94% e mediana de 64,4%. Para avaliar associação do TTR com os eventos adversos, foram considerados dois grupos: TTR < 60% (44,66%) e TTR ≥ 60% (59,34%). Quanto à intensidade da anticoagulação, 63,94% dos pacientes estavam na faixa entre 2,0-3,0. Quando os pacientes se encontravam fora da faixa terapêutica, estavam distribuídos igualmente com RNI < 2,0 e RNI > 3,0, refletiram tendência de maiores eventos adversos. Nenhum paciente apresentou trombose no seguimento. Os 111 episódios hemorrágicos (todos menores) foram relacionados com RNI > 3,0. A taxa de sangramento com RNI > 3 no grupo TTR ≥ 60% foi de 29% e no grupo TTR < 60%, de 23%. Para corrigir a diferença na distribuição populacional por grupo de TTR, já que a maioria dos pacientes apresentava TTR ≥ 60%, calculamos a taxa de sangramento dividida por grupo e, com isso, observamos que a taxa de eventos hemorrágicos adversos foi maior no grupo TTR < 60% (56,76% x 48,15%). **Discussão:** O valor médio do TTR foi de 62,94%, o que refletiria menor ocorrência de eventos adversos, conforme a literatura. Ao avaliarmos associação do TTR < 60% com os desfechos adversos, verificamos que não houve trombozes e os episódios hemorrágicos foram menores e semelhantes em ambos os grupos. **Conclusão:** O TTR na população estudada foi adequado (> 60%) e se mostrou uma boa ferramenta para a avaliação da qualidade de anticoagulação em uma população em que seu uso ainda não está bem definido. Pacientes com SAF têm risco de retrombose elevado e necessitam de rigorosa monitoração. Mostramos que mesmo quando TTR < 60%, não houve eventos trombóticos e os sangramentos foram menores. Isso reforça a importância do controle adequado do tratamento, o que é proporcionado em clínicas especializadas de anticoagulação capazes de oferecer programas educacionais por equipe multiprofissional capacitada. Tal fato pode ainda aumentar as taxas de TTR.

637. PRINCIPAIS ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS LABORATORIAIS IMUNO-HEMATOLÓGICOS NA PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA PARA DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DA PATOLOGIA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Souza MR, Campos AMM, Souza BQ, Ferreira FC, Cantanhede RB

Faculdade Metropolitana da Amazônia (FAMAZ), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Fazer revisão bibliográfica das principais alterações nos parâmetros laboratoriais imuno-hematológicos na púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) para diagnóstico e monitoramento da patologia. **Material e métodos:** Foram feitas pesquisas bibliográficas em artigos científicos disponíveis em bases de dados online, PubMed e SciELO, usaram-se como descritores: *thrombotic thrombocytopenic purpura*; *treatment*. Foram selecionados artigos publicados de 2010 a 2017 que atenderam aos seguintes critérios: publicação de relato de caso de PTT com descrição das alterações nos parâmetros laboratoriais imuno-hematológicos. **Resultados:** Na revisão bibliográfica feita foram encontrados 29 artigos científicos que atenderam aos critérios de seleção propostos. Nos relatos de caso analisados, as principais alterações nos parâmetros laboratoriais imuno-hematológicos descritas foram: baixa contagem de plaquetas, baixa concentração de hemoglobina, hematoscopia com presença de reticulócitos e esquizócitos e baixa atividade da enzima ADAMTS13. **Discussão:** A PTT é o resultado da diminuição ou ausência da atividade da enzima ADAMTS13, uma metaloprotease clivadora do fator von Willebrand (fvW) encontrado ancorado na superfície endotelial, na circulação e nos locais de lesão vascular. A deficiência da enzima ADAMTS13 na clivagem do fvW após o reparo da lesão vascular leva à formação de trombos que causam oclusão difusa na microvasculatura do organismo, o que caracteriza clinicamente os principais sintomas da PTT, como anemia hemolítica microangiopática e trombocitopenia, justifica os achados laboratoriais imuno-hematológicos alterados (baixa atividade da enzima ADAMTS13, baixa concentração de hemoglobina, presença de reticulócitos e esquizócitos na hematoscopia e baixa contagem de plaquetas). **Conclusão:** Os resultados reforçam que as alterações imuno-hematológicas encontradas indicam um quadro de PTT e podem ser consideradas como parâmetros essenciais para confirmação do diagnóstico e também para o monitoramento da patologia, já que essas alterações esclarecem a fisiopatologia da doença.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: BIOLOGIA

638. POTENCIAL ANTICOAGULANTE E ANTITUMORAL DE UM ANÁLOGO DE HEPARINA OBTIDO DO CAMARÃO *LITOPENAEUS VANNAMEI*

Brito AS^a, Palhares LCGF^b, Cavalcante RDS^b, Fortaleza IMBN^b, Lima MA^c, Cavalheiro RP^c, Nader HB^c, Chavante SF^b

^a Faculdade de Ciências da Saúde do Trairí (FACISA), Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Santa Cruz, RN, Brasil

^b Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil

^c Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A ocorrência de eventos tromboembólicos é comum em pacientes com câncer e está diretamente relacionada à redução da sobrevivência desses indivíduos. A terapia anticoagulante com heparina tem sido indicada para o tratamento do paciente oncológico, pois, além de prevenir o risco de trombose, a heparina é capaz de inibir diversos eventos importantes para a progressão tumoral. No entanto, seu aproveitamento clínico é prejudicado especialmente pela ocorrência de hemorragias, o que tem estimulado a pesquisa por seus análogos (heparinoides) com efeitos colaterais reduzidos. **Objetivo:** Descrever as características estruturais e o potencial anticoagulante e antitumoral de um heparinoide com baixo risco hemorrágico isolado do cefalotórax (cabeça) do camarão *Litopenaeus vannamei*. **Material e métodos:** A molécula foi purificada por cromatografias de troca iônica e de gel filtração e suas características estruturais foram determinadas por despolimerização enzimática e por RMN (ressonância magnética nuclear). O seu potencial anticoagulante e antitrombótico foi investigado por meio do ensaio de TTPa (tempo de tromboplastina parcial ativada), das análises de sua atividade anti-Xa, anti-IIa e de estabilização da antitrombina (AT), bem como de seu efeito sobre a síntese de haparam sulfato (HS) antitrombótico pelas células endoteliais. Para avaliar o potencial antitumoral do heparinoide, foi investigado seu efeito sobre a migração, a clonogenicidade e sobre proliferação independente de ancoragem de células de melanoma murino (B16F10), além de se investigar seu efeito sobre o crescimento tumoral em camundongos C57BL/6. **Resultados:** As análises de despolimerização enzimática e de RMN revelaram semelhanças estruturais entre o heparinoide estudado e a heparina, como o alto grau de N- e 6-O-sulfatação, além do baixo grau de N-acetilação. Além de prolongar o tempo de coagulação no ensaio de TTPa, o heparinoide foi capaz de estabilizar a AT, o que pode justificar seu forte efeito inibitório sobre os fatores Xa e IIa. O composto de *L. vannamei* também foi capaz de induzir a síntese de HS antitrombótico por células endoteliais em todas as concentrações testadas. Nos ensaios antitumorais, foi observado que o heparinoide inibiu 86% da migração celular e cerca de 80% da clonogenicidade de células tumorais nas concentrações de 50 e 100 µg/mL ($p < 0,001$), bem como a proliferação celular independente de ancoragem. **Discussão:** Esses resultados podem explicar a significativa redução do crescimento tumoral em camundongos C57BL/6 tratados com heparinoide nas doses de 50 e 100 µg/kg/dia (82,2 e 97% de redução, respectivamente). Demonstram que o composto de *L. vannamei* pode ser um modelo promissor para o desenvolvimento de novos agentes anticoagulantes capazes de auxiliar no tratamento oncológico, uma vez que pode ser efetivo não apenas para reduzir a progressão do tumor, mas também para prevenir as complicações trombóticas que ocorrem no paciente com câncer. Além disso, o heparinoide oferece a vantagem de ser obtido a partir de uma fonte de baixo custo e ter uma atividade hemorrágica negligente.

639. INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO +936C/T DO GENE VEGF NO DESENVOLVIMENTO DO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO E DO ANEURISMA INTRACEREBRAL

Pereira ACB^a, Alves DCC^b, Souza HC^c, Ferreira LB^c, Silva ICR^a, Haddad R^a

^a Faculdade de Ceilândia (FCE), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Centro Universitário Euroamericano (UNIEURO), Brasília, DF, Brasil

^c Centro Universitário de Brasília (Uniceub), Brasília, DF, Brasil

Introdução: O aneurisma intracerebral é uma condição patológica dos vasos intracranianos que pode ter uma fraqueza anormal da parede dos

vasos, ficam propensos à ruptura. A ruptura desses aneurismas pode levar a uma hemorragia no espaço subaracnoide que envolve o cérebro e às vezes no parênquima cerebral. Essas condições hemorrágicas são conhecidas como acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos (AVEH). Diversas evidências apontam que o componente genético exerce forte influência na patogênese tanto do aneurisma intracerebral quanto de seu rompimento (AVEH). O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) é uma proteína fundamental na manutenção e regulação vascular. Polimorfismos nesse gene estão relacionados com a expressão desse fator, entre eles o polimorfismo +936 C/T. Estudos demonstraram que a presença do alelo T está relacionada a níveis plasmáticos de VEGF diminuídos em homens e mulheres saudáveis. Portanto, o estudo desse polimorfismo como fator de risco/proteção nessas doenças torna-se importante. **Objetivo:** Avaliar a relação entre o polimorfismo +936C/T localizado na região 3'UTR do gene do VEGF e o risco/prognóstico em pacientes que apresentaram aneurisma intracerebral e AVEH atendidos no setor de Neurocirurgia do Hospital de Base de Brasília. **Material e métodos:** Foram usadas neste estudo 59 amostras de pacientes acometidos com AVEH, 32 de indivíduos acometidos por aneurisma intracerebral e 57 de indivíduos controles saudáveis. O DNA de todos os grupos de pacientes foi extraído e reações de PCR-RFLP foram feitas para avaliar os genótipos/alelos. Posteriormente, as frequências alélicas e genotípicas foram correlacionadas com as patologia supracitadas. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. **Resultados:** O estudo revelou menor frequência do genótipo VEGF +936CC nos pacientes acometidos com aneurisma quando comparados com o grupo de indivíduos saudáveis ($p = 0,0324$). Ainda, foi observada uma maior frequência do genótipo VEGF +936CT nos pacientes acometidos por aneurisma quando comparados com o grupo controle ($p = 0,0103$). Não houve diferença em relação às frequências alélicas quando os diferentes grupos foram comparados. **Conclusão:** A frequência aumentada do genótipo +936CC (relacionado à maior produção de VEGF) no grupo de pacientes saudáveis e maior frequência do genótipo +936CT (relacionado a menor produção de VEGF por ter um alelo T) nos pacientes com aneurisma indicam que esses genótipos estão relacionados ao desenvolvimento de aneurisma intracerebral, uma vez que o VEGF tem relação com a integridade dos vasos. **Apoio:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF).

640. EVALUATION OF VON WILLEBRAND FACTOR ACTIVITY IN BLOOD TYPE O AND NON-O HEALTHY INDIVIDUALS

Valadares DF^a, Soares RPS^b, Giacomo GD^a, Oliveira V^c, Rocha TRF^c, Bydlowski SP^a

^a Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^b Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^c Serviço de Hematologia, Laboratório de Hemostasia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Objectives: To explore the normal range of plasma VWF (antigen and activity) and FVIII levels in healthy subjects and to analyze the influencing factors that affect VWF and FVIII levels. **Methods:** One hundred and four healthy individuals, blood donors at Fundação Pró-Sangue Hemocentro de São Paulo, participated in this study upon signing an informed consent. Two groups were formed according to ABO blood type (type O, $n = 50$; non-O, $n = 54$). Von Willebrand factor antigen (VWF:Ag) levels were measured by in-house ELISA, while von Willebrand factor ristocetin cofactor activity (VWF:Rco), von Willebrand factor collagen binding activity (VWF:CB) and factor VIII coagulation activity (FVIII:C) were measured by standardized and fully automatic testing instruments. The effects of age, ABO blood type and gender were analyzed. **Results:** Type O individuals had significantly lower levels of VWF:Ag than non-O individuals (85 ± 16 IU/dL vs. 95 ± 13 IU/dL; $p = 0.009$). Likewise, VWF:Rco and VWF:CB were reduced in type O compared to non-O individuals ($82 \pm 22\%$ vs. $108 \pm 43\%$; $p < 0.0001$ and 72 ± 17 vs. 84 ± 17 ; $p = 0.0049$). No statistically significant difference was found in the ratio of VWF:Rco/VWF:Ag or the ratio of VWF:CB/VWF:Ag between study groups. FVIII:C was found to be lower in blood type O individuals compared to type non-O ($96 \pm 30\%$ vs. $112 \pm 23\%$; $p = 0.0025$). **Discussion:** The modulation of Factor (F)VIII activity (FVIII:C), von Willebrand factor antigen (VWF:Ag), and von Willebrand factor ristocetin cofactor (VWF:RCo) by the ABO(H) blood group is well established in adults. Expression

of ABH antigens on N-linked glycans of VWF protects plasma VWF from proteolysis and clearance. Protection by H antigens is less effective than by AB antigens, resulting in approximately 25% lower VWF plasma levels in adults with blood group O compared to non-O. Our study showed a reduction in VWF plasma levels in accordance with the literature, which seems to be related to ABO blood type, considering that both groups (O and non-O) were evenly balanced as far as gender and age. Additionally, our study showed significant correlations between FWF:Ag/CB and VWF:Ag/RCo between study groups. **Conclusions:** We found that ABO blood group had a significant impact on plasma levels of VWF (VWF:Ag, VWF:CB and VWF:RCo) and FVIII (FVIII:C). Additionally, von Willebrand factor activity correlates to von Willebrand factor antigen levels in O and non-O individuals regardless of the analytical method used: VWF:CB or VWF:RCo.

641. IMPAIRMENT OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE (HRQOL) IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (PAPS)

Giacomo GD^a, Soares RPS^b, Nascimento NM^a, Seguro LPC^c, Ugolini-Lopes M^c, Andrade D^c, Valadares DF^a, Chaves DSC^b, Bydlowski SP^a

^a Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^b Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

^c Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Aims: To evaluate and compare health-related quality of life in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS) and healthy individuals. **Materials and methods:** This cross-sectional study included 70 patients with PAPS (Sydney criteria) and 70 healthy controls. After signing an informed consent, their quality of life was analyzed using the Brazilian version of the Short Form – 36 questionnaire (SF-36), a generic instrument of quality of life evaluation applied to all patients and controls. Clinical and laboratory data were evaluated using an electronic database of medical records from the department of rheumatology of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). The results are presented as percentage or mean $\pm$ SD. Student's t-test was used to compare two groups (Mann-Whitney test). Fisher's exact test was used to compare frequencies. The results were considered significant when $p < 0.05$. **Results:** Consecutive PAPS patients and equal number of age- and gender-matched healthy controls were recruited. Mean age was 41 ± 12 years; 48 female and 22 male. PAPS patients had significantly lower scores in all the individual domains of the SF-36 compared to healthy controls; the lowest score was in vitality (48 ± 21 vs. 60 ± 21 $p = 0.0004$). **Discussion:** PAPS is a chronic disease defined by the presence of antiphospholipid antibodies that affect blood clotting and may lead to thrombosis. Organic or tissue damage may affect quality of life in PAPS patients and lead to lower scores in the SF-36 when compared to healthy individuals. This information supports our results, which showed that the vitality and physical role are the most impaired domains in these PAPS patients. **Conclusion:** PAPS patients had poorer physical functioning health-related quality of life than healthy subjects. Contrary to our expectations, mental health in patients with PAPS was not worse than in healthy subjects.

642. GENES DIFERENCIALMENTE EXPRESSOS EM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS BCR-ABL NEGATIVAS E NO TROMBOEMBOLISMO VENOSO: ANÁLISE EXPLORATÓRIA DE ESTUDOS DE EXPRESSÃO GÊNICA

Benatti RO^a, Hounkpe BW^a, Paula EV^{a,b}

^a Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: Neoplasias mieloproliferativas crônicas (NMPC) BCR-ABL negativas (policitemia vera, mielofibrose primária e trombocitemia essencial) caracterizam-se por risco elevado de tromboembolismo venoso (TEV). Diferentes mecanismos já foram propostos para esse risco trombótico, entre os quais o aumento da viscosidade e da contagem de plaquetas, altera-

ções na adesão de células circulantes ao endotélio e heterogeneidade endotelial órgão-específica, que pode justificar o risco aumentado de trombozes esplâncnicas nesses indivíduos. Não obstante, alvos terapêuticos que modulem essa tendência trombótica ainda não foram identificados. **Objetivo:** Fazer uma metanálise de estudos de expressão gênica que envolvem essas duas condições, com o objetivo de identificar genes comumente expressos e vias celulares ativadas no TEV e NMPC. **Material e métodos:** Os estudos foram identificados através de busca na base de dados pública *Gene Expression Omnibus* (GEO) com os termos ("polycythemia vera" ou "essential thrombocytopenia" ou "myelofibrosis" ou "thrombosis" ou "venous thromboembolism") e ("peripheral blood" ou "leukocytes") e ("homo sapiens"). Os critérios de inclusão foram: estudos em humanos; RNA obtido de leucócitos de sangue total; disponibilidade de dados brutos para análise; estudos que envolvem controles saudáveis para avaliação da expressão gênica diferencial (DE); estudos que usam plataformas de microarranjo comerciais recentes; e que já resultaram em publicações revisadas por pares. A metanálise foi feita através da ferramenta online *Network Analyst* (www.networkanalyst.ca). Um p valor inferior a 0,01 corrigido para múltiplas análises foi considerado estatisticamente significativo para a seleção dos genes DE. A análise funcional foi feita com a plataforma *EnrichR* (<http://amp.pharm.mssm.edu/Enrichr>). **Resultados e discussão:** Duas bases de dados brutos de expressão gênica preencheram os critérios de inclusão (GSE48000 e GSE26049), inclusive 134 pacientes com TEV e 69, com NMPC respectivamente. Com o uso como limite de inclusão de uma DE de pelo menos 15%, foram identificados 102 genes comumente hiperexpressos e 283 genes comumente hipoexpressos em pacientes quando comparados com os controles. Os genes com aumento mais significativo da expressão gênica foram *TTC35*, *RSPRY1*, *ZADH2*, *FAM114A2* e *RAB2A*, ao passo que os genes com redução mais significativa foram *ADAM32*, *RGS2*, *C1S*, *NOX1* e *C14orf182*. Entre outras funções, esses genes associam-se a tráfego e processamento de proteínas, imunidade inata, sistema complemento e outras funções menos conhecidas. As vias e os termos mais fortemente associados ao conjunto de genes DE foram "oxidação fosforilativa" e "cadeia de transporte de elétrons", ao passo que os termos de ontogenia gênica mais associados foram "catabolismo proteico mediado por ubiquitinas" e "membrana mitocondrial". Os resultados da análise combinada de dados de expressão gênica de pacientes com NMPC e TEV é uma estratégia atrativa para a identificação de genes e vias metabólicas não identificadas na análise isolada de cada patologia. **Conclusão:** Estudos para validação do papel desses genes na fisiopatologia dos eventos tromboembólicos em pacientes com NMPC são necessários.

643. TROMBOTIC EVENTS' INFLUENCE ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PRIMARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME (PAPS)

Soares RPS^a, Giacomo GD^b, Nascimento NM^b, Seguro LPC^c, Ugolini-Lopes M^c, Andrade D^c, Valadares DF^b, Bydlowski SP^b

^a Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Aim: To evaluate health-related quality of life (HRQoL) in patients with primary antiphospholipid syndrome (PAPS) and to study the relationship between Short Form – 36 questionnaire (SF-36) scores, organ damage and thrombotic events. **Materials and methods:** A cross-sectional study involving 66 patients diagnosed with PAPS (Sydney criteria), who had their quality of life assessed by the Brazilian version of the SF-36 questionnaire, a generic instrument of evaluation of quality of life. All patients signed an informed consent form. Organ damage was assessed by SLICC-ACR-SDI (Systemic Lupus Collaborating Clinics – American College of Rheumatology – damage index) and DIAPS (Damage Index in Antiphospholipid Syndrome). Clinical and laboratory data were evaluated using an electronic database of medical records from the department of rheumatology of Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), from 2011 to date. Data were presented using descriptive statistics and variability measures. Statistical analysis was done by ANOVA Kruskal-Wallis and Dunn's test. The level of significance was $p < 0.05$. **Results:** The total sample of PAPS patients ($n = 66$) was divided into three groups of events: 33, 21 and 12 patients respectively for venous, arterial and mixed (patients who had both arterial and venous thrombosis) events. The median age according to the type of event was 38, 48 and 42 years

respectively for venous, arterial and mixed events. A significant difference was found in the physical functioning of patients according to the type of event ($p = 0.0338$). The group that presented mixed event had a significant decrease in physical functioning compared to the group of patients with venous events ($p < 0.0500$). A significant difference in bodily pain was found between patients with different type of events ($p = 0.0041$). Mixed-event patients had a significant decrease in bodily pain compared to the arterial events group ($p < 0.0500$). A significant difference in organ damage of patients by SLICC ($p = 0.0086$) and DIAPS ($p = 0.0173$) was found between events. Mixed-event patients had a significant impairment in the organ damage index compared to patients with venous events ($p < 0.0500$). **Discussion:** Our study clearly demonstrated that patients with PAPS had an impaired HRQoL. Furthermore, our results showed that PAPS with mixed-event history have the worst HRQoL in comparison with patients with a history of arterial or venous events. **Conclusion:** HRQoL in PAPS appears to be generally worse in patients with mixed-event history compared to venous and arterial groups. PAPS patients had lower scores in physical functioning and bodily pain and scored especially low in general health. In these patients, a history of venous thrombosis significantly impaired organ damage index. Further studies should investigate the HRQoL impairment in PAPS to improve patients' perception of quality of life.

644. POLIMORFISMO -2578C/A DO GENE VEGF EM INDIVÍDUOS COM ANEURISMA INTRACEREBRAL E ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO

Barros BL^a, Alves DCC^b, Souza HC^c, Ferreira LB^c, Silva ICR^a, Haddad R^a

^a Faculdade de Ceilândia (FCE), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Centro Universitário Euroamericano (UNIEURO), Brasília, DF, Brasil

^c Centro Universitário de Brasília (UnICEUB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: O aneurisma intracerebral pode ser definido como uma dilatação anormal de uma artéria que faz a irrigação cerebral e a ruptura da parede arterial fragilizada leva a eventos hemorrágicos conhecidos como acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEH). Os fatores de risco para AVEH são multifatoriais e podem ser de origem ambiental ou genética. O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) é uma proteína fundamental na manutenção e regulação vascular. Diversos polimorfismos no gene do VEGF são relacionados com os níveis de expressão de VEGF, dentre eles o polimorfismo -2578C/A. Estudos demonstram que a presença do genótipo CC está relacionada ao aumento dos níveis plasmáticos de VEGF. Assim, o estudo da relação desse polimorfismo no gene do VEGF como indicador de fator de risco ou fator proteção nessas patologias é interessante. **Objetivo:** Avaliar a relação entre o polimorfismo -2578C/A do gene do VEGF e o risco em pacientes que apresentaram aneurisma intracerebral e AVEH, visto a importância do VEGF na manutenção da integridade dos vasos sanguíneos. **Material e métodos:** Foram usados 54 amostras de pacientes acometidos com AVEH, 47 acometidos por aneurisma intracerebral e 112 controles saudáveis. O DNA de todos os grupos de pacientes foi extraído e reações de PCR-RFLP foram feitas para avaliar os genótipos/alelos. Posteriormente, as frequências alélicas e genotípicas foram correlacionadas com as doenças e os índices/escalas supracitados. Valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. **Resultados:** Após a comparação das frequências alélicas e genotípicas, observamos que não houve diferenças significativas entre os grupos estudados (aneurisma x AVEH x controle). **Conclusão:** Apesar do importante papel do VEGF na manutenção e integridade dos vasos sanguíneos, o polimorfismo do gene do VEGF -2578C/A não demonstrou ser um fator de risco ou proteção contra o aneurisma intracerebral e ou AVEH nas amostras avaliadas.

645. DISTINCT IN VITRO FUNCTIONAL PROPERTIES OF ENDOTHELIAL CELLS FROM MYELOPROLIFERATIVE PATIENTS WITH AND WITHOUT A PREVIOUS VENOUS THROMBOEMBOLISM ARE NOT RELATED TO THE JAK2-V617F EXPRESSION IN ENDOTHELIAL CELLS

Duarte BKL, Prieto SO, Hayakawa GGY, Saez RC, Pagnano KBB, Costa FF, Ozelo MC

Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Objectives: Thrombosis is the main cause of morbidity and mortality in BCR-ABL1-negative myeloproliferative (MPN) patients. Despite the high

prevalence of the JAK2-V617F mutation and the correlation of its burden with the incidence of venous thromboembolism (VTE) in those patients, there is no consensus on whether it is expressed in endothelial cells. Furthermore, the functional properties of these cells in MPN patients with (MPNVTE) and without thrombosis (MPNwo/VTE) are not well established. Therefore, we aimed to investigate whether endothelial colony forming cells (ECFC) from JAK2-V617F-positive MPNVTE and MPNwo/VTE express this mutation and to characterize their *in vitro* behavior. **Methods:** We recruited patients with BCR-ABL1-negative, JAK2-V617F-positive MPN with or without a prior VTE between January 2015 and December 2016. Circulating endothelial cells (CEC) were quantified by flow cytometry. ECFC were isolated from peripheral blood mononuclear cells, as described by Lin et al. (PMID: 10619863). The presence of JAK2-V617F mutations was assessed in DNA from ECFC by real-time PCR, allele-specific PCR, and next-generation sequencing (NGS) using a custom 48-gene panel. Static adhesion was performed on 96-well plates with red blood cells (RBC) obtained from whole blood of control individuals (CTRL). The expression of adhesion molecules (P-selectin, E-selectin, VCAM1 and ICAM1) on ECFC was assessed by flow cytometry after co-culture with RBC from CTRL. Migration capacity was measured with a scratch assay. *In vitro* angiogenesis was evaluated through endothelial cell tube formation on gelled basement membrane matrix protein. **Results:** Nineteen patients were included, 8/19 (42.1%) with polycythemia vera, 6/19 (31.6%) with essential thrombocythemia, and 5/19 (26.3%) with primary myelofibrosis. Forty-two percent of the patients had a history of VTE. Successful isolation of ECFC was achieved in 8/19 (42.1%) patients. Patients' characteristics regarding prior VTE and underlying diagnosis did not differ between the original cohort and the patients with successful isolation. MPNVTE had a lower number of CEC (0.015 vs. 0.080 cells/ μ L, $p = 0.02$), an increased static adhesion to control RBC (median of 28.41 vs. 9.26%, $p = 0.009$), an increased expression of P-selectin and VCAM1 (4.36 vs. 1.35%, $p = 0.0049$ and 3.18 vs. 0.96%, $p = 0.04$, respectively), and a decreased migration capacity (16.7 vs. 3.9% of area of open wound 15 hours after scratch, $p = 0.03$) than MPNwo/VTE. JAK2-V617F expression in ECFC was not detected in any patients. ECFC from MPN patients had an increased static adhesion to control RBC (18.14% vs. 7.8% $p = 0.02$) and a decreased *in vitro* angiogenesis capacity (25.9 vs. 9.61 number of segments, $p = 0.0440$) than ECFC from controls. **Discussion:** We report for the first time the use of NGS to assess the expression of the JAK2-V617F mutation on ECFC from MPN patients. We also observed a different behavior of these cells from MPN patients with and without thrombosis, not related to JAK2-V617F expression, using cells from an autologous source. Our findings point towards the existence of non-JAK2-dependent pathways in ECFC that are associated with a prothrombotic phenotype. **Conclusions:** Our findings highlight the existence of different ECFC phenotypes in MPN patients with and without thrombosis that are not related to JAK2-V617F expression.

TRANSPLANTES

BIOLOGIA E IMUNOLOGIA

646. O IMPACTO DO ENVELHECIMENTO DAS CÉLULAS ESTROMAIS NA DIFERENCIAÇÃO E AUTORRENOVAÇÃO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Nascimento SD, Benedito S, Agustini F, Kutner JM, Kondo A, Marti L

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O avanço da idade é acompanhado por mudanças como a diminuição da homeostase e o reparo tecidual. As condições fisiopatológicas afetadas pela idade, como anemias e displasias, sugerem desequilíbrio entre perdas celulares, habilidade de autorrenovação e diferenciação celular e corroboram esses dados. Existem indicativos de que as células-tronco sejam importantes colaboradores das características fisiopatológicas do envelhecimento em vários tecidos. O microambiente tem papel importante na regulação e no declínio das células-tronco hematopoiéticas (CTHs) durante o envelhecimento e as células-tronco mesenquimais

(CTMs) residem na medula óssea e são consideradas parte do nicho. **Objetivo:** Avaliar a influência do envelhecimento de CTMs na autorrenovação e diferenciação das CTHs. **Material e métodos:** Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein sob CAAE número: 21840113.0.3001.0065. As CTMs foram obtidas após assinatura de TCLE de doadores de medula óssea saudáveis, através da lavagem de filtros de coleta descartáveis, e as CTHs foram obtidas de amostras de sangue de cordão umbilical. As CTMs foram agrupadas por idade do doador: < 60 anos (16 amostras) e $\geq$ 60 anos (quatro). As CTHs foram isoladas por coluna de seleção com o anticorpo CD34 e o perfil dessas células foi avaliado por citometria de fluxo. As células CD34+ foram cocultivadas com CTMs de diferentes idades com meio de cultura StemSpan suplementado e como controle cultivamos as CTHs sem CTMs. No terceiro e sétimo dias de cultura foram feitas análises das CTHs por citometria de fluxo. Nos ensaios de cocultivos avaliamos as CTHs no sobrenadante das culturas, a qual chamamos de fração "S", e as que ficaram aderidas às CTMs a fração "A". O sobrenadante das culturas foi coletado para dosagem de CXCL12. **Resultados:** CTMs foram capazes de manter CTHs em estado indiferenciado, no terceiro dia de cultivo a percentagem de células mais indiferenciadas Lin-CD34+CD38+/-CD117- no cocultivo com CTMs (fração S - $46,3 \pm 19\%$, fração A - $59,5 \pm 27\%$) foi maior ($p < 0,001$) quando comparados com o controle ($30,2 \pm 15\%$), o mesmo ocorreu no sétimo dia de cultivo. Quando as CTMs foram separadas em grupos, < 60 anos e $\geq$ 60 anos, isso foi significativo apenas para o grupo < 60 anos. Observamos que a secreção de CXCL12 estava reduzida no grupo $\geq$ 60 anos ($202,50 \pm 244,65$ pg/mL) comparado como grupo mais jovem ($920,79 \pm 421$ pg/mL) ($p = 0,04$). **Discussão:** As células estromais têm sido usadas como apoio para expansão de CTHs, pois secretam moléculas envolvidas na sua manutenção e essa interação é importante para conservação da homeostase do nicho medular. A produção de CXCL12 foi menor no grupo $\geq$ 60 anos e esses resultados sugerem que o envelhecimento das CTMs influencia a produção de CXCL12 no nicho e, portanto, pode levar a mudanças na homeostase desse órgão. **Conclusão:** O envelhecimento pode influenciar a secreção de CXCL-12 por CTMs, indica que a manutenção do nicho e das CTHs na medula óssea pode estar em desequilíbrio em indivíduos idosos.

647. USO DO EXAME HEMOGRAMA PARA VALIDAÇÃO DA QUANTIFICAÇÃO DE CÉLULAS CD34+ POR PLATAFORMA ÚNICA

Toledo TR, Bonfá EC, Tansini A, Oliveira AF

Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Introdução: O transplante de células progenitoras hematopoiéticas é uma técnica muito usada no tratamento de doenças hematológicas malignas. A quantificação precisa da população de células progenitoras hematopoiéticas presentes no sangue periférico de paciente ou doadores durante a mobilização, ou nos produtos de leucoferese, é decisiva para a eficiência dos transplantes. O princípio do procedimento para quantificação de células por plataforma única baseia-se no uso de um número conhecido de esferas fluorescentes no tubo teste para o cálculo da contagem absoluta de células. Para quantificação de células progenitoras hematopoiéticas são usados anticorpos monoclonais para identificar as moléculas CD34 e CD45. O antígeno CD45 é expresso em todos leucócitos, permite a enumeração dos leucócitos totais da amostra. **Objetivo:** Usar o exame hemograma e a contagem de leucócitos totais por citometria de fluxo para validar a quantificação de células progenitoras hematopoiéticas CD34+ por plataforma única. **Material e métodos:** Foram incluídas 156 amostras de sangue periférico e 73 produtos de leucoferese, recebidos para quantificação de células CD34+ no Laboratório de Citometria de Fluxo do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII. Todas as amostras foram testadas pelo kit BD™ Stem Cell Enumeration Kit (BD Bioscience) e simultaneamente feito hemograma. Amostras com baixa viabilidade foram excluídas. Para cada teste, foram adicionados aos tubos BD Trucount 20 μ L do mix de anticorpos CD34+CD45+, 20 μ L de 7-AAD e 100 μ L das respectivas amostras por pipetagem reversa. Após incubação e lise das hemácias, as amostras foram adquiridas no citômetro de fluxo FACSCanto II e analisadas no software clínico FACSCanto. Para cada amostra analisada foi obtido o desvio-padrão dos resultados encontrados em cada método. E a média dos desvios foi avaliada para grupos separados pelo número de leucócitos no hemograma. **Resultados:** As análises mostraram boa concordância entre as quantificações obtidas por citometria de fluxo e os resultados do hemograma. Amostras de