

em 2008, caracterizada por trombocitose, presença da mutação JAK2 V617F, BCR ABL negativo, sem história de trombose e sem propedêutica medular ao diagnóstico. Fez uso de hidroxiureia por longo período, suspenso em fevereiro/2019 por citopenia e esplenomegalia. Nessa ocasião também apresentou sintomas B, eritroblastose e 4% de blastos em sangue periférico, além de trombose venosa profunda aguda em veia fúlar e soleares bilateralmente, foi iniciada anticoagulação com Xarelto. Feita propedêutica medular, com evidência de progressão para mielofibrose, sem células estranhas e cariótipo normal. Classificado com escores prognósticos IPPS alto, DIPSS plus intermediário 2. Reintroduziu a hidroxiureia, mas após poucos meses evoluiu com piora das citopenias, dependência transfusional e aumento do baço, foi substituída a terapia para ruxolitinibe 15 mg duas vezes ao dia. Houve melhoria significativa dos sintomas gerais e redução de 2 cm do baço em 2 semanas. Interrompeu com leucocitose progressiva à custa de linfocitose sugestiva de doença linfoproliferativa crônica (CD5, CD20 e CD19 positivos, CD23 negativo). Notada ao exame físico linfonodomegalia cervical 4 cm. Submetido novamente a propedêutica medular, confirmou-se o diagnóstico de linfoma do manto blastoide (ciclina D1, CD20, CD5 e mieloperoxidase positivos, Ki67 90%). Infelizmente, ao diagnóstico final o paciente encontrava-se em ECOG 4, com quadro infeccioso, evoluiu a óbito sem iniciar tratamento.

Discussão: Uma das principais causas de morte relacionada à DMPC é a progressão para leucemia mieloide aguda, que ocorre em cerca de 20% dos pacientes. A associação com quadros linfoproliferativos é extremamente mais rara. Casos esporádicos de linfomas agressivos foram relatados em pacientes com DMPC sob tratamento com ruxolitinibe, mas a frequência e as possíveis causas permanecem incertas. Em um artigo publicado em 2018, de 626 pacientes com DMPC, 216 com mielofibrose, notou-se o desenvolvimento de linfoma em três (9,68%) sob uso de ruxolitinibe e em um (0,54%) entre os 185 pacientes tratados convencionalmente. Os linfomas eram do tipo agressivo de células B e ocorreram em locais extranodais. O tempo desde o início do tratamento com inibidores até ao diagnóstico do linfoma foi de 13 a 35 meses (mediana de 25), considerado curto para uma segunda malignidade. Também foi observado um aumento da prevalência de infiltrado de células B monoclonais em DMPC não tratadas anteriormente. Pajor et al., em seu estudo, relataram que 3 (13,6%) de 22 pacientes com DMPC apresentavam IgR positivo e o inibidor de JAK foi colocado como gatilho provável para o desenvolvimento da clonalidade linfóide B e associação ao IgR. **Conclusão:** Notavelmente, a detecção de um clone pré-existente de células B pode identificar indivíduos em risco, um potencial pré-teste na análise de risco benefício ao considerar essas terapias. É desconhecido se os inibidores da JAK1/2 apresentam risco semelhante quando usado para tratar pacientes com outras condições, como artrite e psoríase.

216 LINFOMA EM PACIENTES COM HIV

Nascimento JS^a, Araújo PSR^a, Junior VRS^{a,b}, Magalhães V^a, Azevedo JCAKE^{a,b,c}, Correia CWB^{b,c}, Oliveira IM^a, Neto JAS^b, Correia MCB^{a,b,c}, Costa MFH^{a,b,c}

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

^b Liga Acadêmica de Hematologia (LAHEM), Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

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

Introdução: Indivíduos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) têm maior morbidade e mortalidade por câncer, que é a terceira causa de óbito mais comum nesse grupo. **Objetivo:** Descrever as características clínico-laboratoriais e o estadiamento inicial de pacientes HIV positivos com linfoma em dois hospitais universitários. **Material e métodos:** Revisão de registros médicos e literatura. **Resultados:** Foram incluídos 18 pacientes no estudo, dos quais 61,1% eram do sexo masculino, com média de 41 anos. Nove dos 18 pacientes (50%) tiveram um diagnóstico da infecção por HIV simultâneo com o diagnóstico do linfoma. Os tipos histológicos mais comuns eram linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB), oito pacientes (44,4%), e linfoma de Burkitt, com cinco casos (27,8%). Em relação ao estadiamento de Ann Arbor, 14 pacientes estiveram nos estádios III e IV. Os sintomas B estiveram presentes em 11 pacientes (61,1%), massa volumosa foi observada em 11 casos (61,1%) e acometimento extranodal em oito (44,4%). Dos 18 casos

analisados, oito seguiram o tratamento de segunda linha, em que foi usado o esquema CODOX-M/IVAC (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, metotrexato/ifosfatida, etoposide e citosina arabinoside) em três dos casos. O segundo esquema mais comum foi o EPOCH, usado em dois casos (25%), enquanto que em casos individuais (12,5% cada) CHOEP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, etoposide e prednisona), ICE (ifosfatida, etoposide e carboplatina) e DHAP (dexametasona, cisplatina e citarabina) foram usados. **Discussão:** Na população estudada, observou-se predomínio de linfomas relacionados ao HIV em homens. Esse fato pode estar relacionado à prevalência de infecção pelo HIV no Brasil, é maior nos homens do que nos mulheres. Quanto ao tempo de diagnóstico de infecção pelo HIV para o diagnóstico de linfoma, observou-se que metade dos casos teve o diagnóstico de infecção pelo HIV concomitante com o do linfoma, uma vez que os testes de sorologia são feitos como parte do protocolo inicial de exames de pacientes com câncer em serviços públicos de saúde. Esse fato revela as baixas taxas de obtenção de testes sorológicos entre a população em risco, apesar de esses testes estarem amplamente disponíveis atualmente no sistema público de saúde. Os valores de LDH foram elevados em 12 dos pacientes (66,7%), o que confere maior risco ao avaliar o Índice Internacional de Prognóstico (IIP) para linfomas não Hodgkin, um escore prognóstico que também é usado para linfomas relacionados ao HIV. Por outro lado, a elevação da LDH é inespecífica em pacientes com Aids. Pode estar elevada em diversas situações, como a infecção por *Pneumocystis jirovecii*, que pode apresentar um viés de confundimento ao avaliar o IIP dessa população estudo. Neste trabalho observamos ainda uma mortalidade muito alta, equivalente a 44,4%, e uma resposta completa em apenas 11,1%, muito menor do que a observada por outros autores. **Conclusão:** Os pacientes HIV positivo diagnosticados com linfoma tiveram um estadiamento clínico adiantado avançado e evoluíram com baixas taxas de resposta à quimioterapia. É evidente que há necessidade de educar a população sobre os riscos e a necessidade de um diagnóstico para iniciar o tratamento o mais rapidamente possível, o que tem sido demonstrado para diminuir a morbidade e a mortalidade relacionadas ao HIV.

217 LINFOMA FOLICULAR DO TIPO DUODENAL

Marotti ALMZ, Costardi JVV, Mazotti F, Cardoso RB, Gigeck TCO, Baldissera R

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

Introdução: O linfoma folicular (LF) é uma neoplasia de centro germinativo das células B e habitualmente acomete linfonodos. LF primário de intestino é uma variante incomum. O trato gastrointestinal é o sítio mais comumente envolvido do LF extranodal. O LF duodenal é raro e foi reconhecido recentemente como entidade distinta na última revisão da WHO em 2016. Apresenta curso clínico indolente com rara evolução para progressão ou transformação em comparação ao linfoma folicular nodal e habitualmente acomete a segunda porção do duodeno. A macroscopia típica é caracterizada por múltiplos nódulos esbranquiçados na mucosa duodenal e microscopicamente as células neoplásicas são de tamanho pequeno a moderado que formam folículos. **Objetivo:** Descrever um caso de um subtipo de linfoma não Hodgkin raro e recentemente classificado como entidade única. **Relato de caso:** Paciente RAS, do sexo feminino, 52 anos, apresentava quadro de dor abdominal havia um ano, associada a sintomas dispépticos. Em atendimento clínico apresentava também sintomas de anemia. Não havia relato de febre e emagrecimento. Exame físico: ausência de visceromegalias e adenomegalias. Feitos exames laboratoriais que evidenciaram anemia microcítica, sem outras alterações ao hemograma. Função hepática e renais normais, bem como sorologias e marcadores tumorais. Endoscopia digestiva alta (EDA) evidenciou lesões elevadas nodulares esbranquiçadas em duodeno e gastrite enantemática. A biópsia das lesões revelou infiltrado de linfócitos pequenos irregulares que formavam grandes folículos. Exames de imagem de abdome descartaram outros acometimentos. A imuno-histoquímica os folículos foram fortemente positivos para CD20, Bcl2 e fracamente ao CD10. Negativo para CD3/CD4 com Ki67 de 25%-30%; confirmou-se linfoma folicular de duodeno. A paciente foi tratada com monoterapia com rituximabe. Os exames de controle, bem como a EDA, demonstraram remissão completa das lesões. Atualmente, paciente bem e assintomática. **Discussão:** Descrevemos esse raro tipo

de linfoma devido à sintomatologia associada ser extremamente comum na prática clínica diária e apenas o exame endoscópico poder fornecer a suspeita diagnóstica. Apesar disso, em alguns casos, a diferenciação entre hiperplasia linfóide reacional e outras doenças linfoproliferativas B pode ser difícil. Enquanto a maioria dos pacientes com LF nodal tem doença sistêmica na apresentação, LF tipo duodenal raramente apresenta disseminação fora do trato gastrointestinal e aproximadamente 90% dos casos são estágios 1 ou 2; e apenas em torno de 6% dos pacientes recaem após o tratamento inicial. Vários tratamentos têm sido propostos, entretanto a terapia-padrão permanece indeterminada. As opções são *watching-wait*, radioterapia, monoterapia com rituximabe, CHOP. Os dados são limitados sobre a efetividade de cada um desses tratamentos. **Conclusão:** Apesar de ser uma entidade rara, os casos reportados de LF tipo duodenal têm aumentado, bem como nosso entendimento no diagnóstico, prognóstico e tratamento dessa nova entidade. A maioria dos casos relatados mostra resposta ao rituximabe e agora com dados de seguimento mais prolongado. O presente caso demonstrou que monoterapia com rituximabe é efetiva como tratamento inicial do LF tipo duodenal.

218 LINFOMA HEPATOESPLÊNICO DE CÉLULAS T: SÉRIE DE CASOS DE UMA ENTIDADE RARA E DE PROGNÓSTICO DESFAVORÁVEL

Azevedo RS, Xavier JTL, Santos AIDD, Ferraro DMN, Rosa LI, Brandão AAGS, Rocha V, Pereira J

Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: O linfoma hepatoesplênico de células T (LHCT) é um subtipo raro de linfoma, com curso agressivo e manejo baseado em dados retrospectivos limitados. Devido à escassez de registros, procedemos à descrição dos aspectos clínico-laboratoriais e desfechos dos pacientes com LHCT diagnosticados em um centro de referência. **Material e métodos:** Avaliação retrospectiva dos casos de LHCT diagnosticados no serviço de Hematologia da HCFMUSP entre julho de 2006 e março de 2019. **Resultados:** Foram identificados 5 pacientes com LHCT, com predomínio feminino (80%) e mediana de 45 anos (34-64). Não houve antecedente de imunossupressão e a esplenomegalia foi achado universal. Quatro casos apresentavam infiltração de medula óssea (4/5), com predomínio sinusoidal. Doença leucemizada ocorreu em um caso. Plaquetopenia foi a citopenia mais frequente (5/5), seguida por anemia (4/5). Hiperbilirrubinemia direta sem alteração de transaminases foi achado comum e um caso de hemofagocitose foi detectado. O diagnóstico ocorreu através de biópsia de medula óssea (60%) ou produto da esplenectomia (40%). O padrão imuno-histoquímico predominante foi a expressão de CD3 e negatividade para CD5, com CD7 expresso em 3 das amostras avaliadas. A expressão dos marcadores CD4 e CD8 foi heterogênea. Observou-se fenótipo gama-delta e alfa-beta em 4 e um paciente, respectivamente. Não houve alteração citogenética nos casos avaliáveis. Poliquimioterapia à base de platina (2/5) e CHOP-like (1/5) foram terapêuticas adotadas, com registro de esplenectomia isolada e tratamento com protocolo LLA-like nos casos remanescentes. Resposta completa após primeira linha ocorreu em três casos, um deles em programação atual de transplante alogênico. Recaída menos de 6 meses após tratamento inicial foi registrada nos demais casos, com evolução para doença quimiorrefratária e óbito entre 6 e 24 meses do diagnóstico. **Discussão:** Os dados reportados são semelhantes aos publicados com relação à apresentação clínica, achados laboratoriais e desfechos. Antecedentes de imunossupressão, especialmente doença inflamatória intestinal e uso de imunomoduladores, reportados em 20% na literatura, não foram identificados. Avaliação citogenética esteve escassamente disponível, sem detecção de isocromossomo 7q e trissomia do 8, alterações comumente descritas. Apesar dos diferentes esquemas de quimioterapia, o LHCT permanece uma doença de pobres desfechos em longo prazo, com recaída precoce e sobrevida mediana de 16 meses. Dados recentes sugerem melhores resultados com transplante alogênico de medula óssea. **Conclusão:** O LHCT permanece como entidade raramente reportada e sobrevida limitada após décadas da sua descrição inicial. Elucidação da sua patogênese, diagnóstico precoce e feitura de estudos clínicos multicêntricos são essenciais para melhorar o desfecho desse subtipo raro de linfoma.

219 LINFOMA NÃO HODGKIN (LNH) COM ACOMETIMENTO PRIMÁRIO EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL – UM RELATO DE CASO

Moura MCN^a, Silva ACV^a, Moura HC^a, Santos IMF^a, Junior VRS^b, Lopes ACC^a, Aroucha AQSM^a, 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 de linfoma não Hodgkin com apresentação primária rara em sistema nervoso central (SNC). **Material e métodos:** Revisão de prontuário médico. **Relato do caso:** Paciente, sexo feminino, 66 anos, com vertigem progressiva, turvação visual e hipoacusia bilateral. Ao exame neurológico, apresentou paresia do II par craniano, perda auditiva bilateral, disartria e dismetria bilateral. Ressonância magnética (RM) de crânio mostrou aumento do sinal em T2 que envolvia todo o corpo caloso e vermis cerebelar. À RM com espectroscopia de prótons (PET-RM), havia extensa lesão infiltrativa em corpo caloso que se insinuava para o átrio ventricular direito, de componente sólido nodular, media 2 cm, com restrição à difusão do contraste; acometimento dos pares cranianos e da leptomeninge cerebelar; houve como principal hipótese diagnóstica linfoma com disseminação líquórica e perineural. Análise citológica do líquido apresentou 80% de linfócitos, com imunofenotipagem compatível para linfoma não Hodgkin de células B (positividade para CD19 e CD20). Exames de imagem para estadiamento sem evidências de outras lesões tumorais. Iniciado protocolo para paciente idoso com metotrexato (MTX) em doses elevadas (4 g/m²). Feitos seis ciclos com adequada tolerabilidade e remissão completa da lesão à RM e ausência de células neoplásicas em líquido, embora paciente tenha desenvolvido certo comprometimento cognitivo e incontinência vesical após tratamento. **Discussão:** Linfoma primário de sistema nervoso central (LPSNC) é um raro e agressivo subtipo extranodal de linfoma não Hodgkin (LNH), que em geral acomete encéfalo, olhos, coluna espinal e líquido. Corresponde a cerca de 1% dos LNH mais prevalente em imunodeprimidos e pacientes > 60 anos, com prognóstico reservado e sobrevida média de 1,5 mês. Pode-se apresentar com alterações cognitivas ou comportamentais, déficits neurológicos focais e, raramente, acometimento ocular (10%-20%). O diagnóstico pode ser sugerido por exame de imagem, com lesão infiltrativa hiperintensa e marcada restrição à difusão do contraste, devido à elevada celularidade; acomete preferencialmente os hemisférios cerebrais, gânglios da base, tálamo e corpo caloso. Todavia, a confirmação diagnóstica por análise anatomopatológica através de biópsia da lesão ou do líquido, como ocorreu no presente caso, é imprescindível. Na grande maioria das vezes (> 90%), é compatível com LPSNC difuso de grandes células B. Não há esquema de tratamento estabelecido para pacientes idosos, entretanto preconiza-se como primeira linha o uso de MTX em doses elevadas (média de 3 g/m²) associado ou não a agente alquilante com taxa de remissão completa de 70% em 40 meses. Apesar de resposta satisfatória ao protocolo proposto, paciente manteve-se sintomática, o que não é incomum, uma vez que o dano ao tecido cerebral pela infiltração tumoral pode acarretar distúrbios autonômicos e comprometimento irreversível da área afetada, a despeito da remissão da doença de base. **Conclusão:** Embora seja raro e de prognóstico adverso – pela baixa penetração do quimioterápico através da barreira hematoencefálica e altas taxas de toxicidade – o linfoma primário de sistema nervoso central deve ser considerado no diagnóstico diferencial dos tumores de SNC, sobretudo em idosos, pois o diagnóstico precoce com instituição do tratamento adequado é fundamental para um desfecho favorável.

220 LINFOMA NÃO HODGKIN DE CÉLULAS T: UM RELATO DE CASO

Coimbra VC^a, Valim MCS^a, Passos RNS^a, Riera RF^a, Zardetto PD^a, Coimbra TM^b

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

^b Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de linfoma T anaplásico de grandes células em sua forma clássica e corroborar o conhecimento de seus aspectos clínicos, fisiopatológicos, epidemiológicos e terapêuticos, além de demonstrar a importância do diagnóstico precoce no prognóstico

tratamento da doença. **Justificativa:** Importância do diagnóstico precoce em relação ao prognóstico da doença e sua possível cura. **Relato de caso:** VCC, feminina, 19 anos, solteira, natural e procedente de Itaú de Minas (MG), orientada, deu entrada no hospital Itaú em dia 20 de dezembro de 2013, apresentava dor inguinal direita, acompanhada de náuseas e vômitos e inapetência havia um dia. Permaneceu internada e evoluiu com dores na coluna lombar L4/L5 intensidade 10 em 10 na escala de dor, fez hemograma, PCR, urina 1 e apenas o PCR evidenciou alterações, houve piora do quadro em 25 de dezembro. Além do surgimento de dor, a paciente passou a apresentar sudorese noturna e febre. Então, fez-se USG abdominal total que evidenciou esplenomegalia e linfonodomegalia em região inguinal direita. A TC confirmou as alterações do USG e RNM da coluna não foram encontradas alterações. Então, feita biópsia linfonodal e o resultado foi de linfoma. Com 10 dias de evolução apresentou discreta anemia, sorologias negativas para HIV, EBV, HTLV, HbSag e anti-HCV, albuminemia e aumento de gama glutamil transferase. A imuno-histoquímica revelou tratar-se de um linfoma não Hodgkin anaplásico de células T ALK positivo e a biópsia da medula óssea foi negativa para a infiltração. A paciente foi encaminhada para QT do tipo CHOEP-21 por 8 ciclos. **Discussão:** De acordo com a literatura, os LNH são doenças heterogêneas que apresentam características moleculares, citogenéticas, imunológicas, morfológicas e clínicas distintas. Sua incidência aumenta em todo o mundo e corresponde a 4% a 5% das neoplasias humanas. O linfoma T anaplásico de grandes células, que corresponde ao tipo histológico da paciente descrita no caso, é um tipo de LNH que consiste de grandes células linfóides com citoplasma abundante e núcleos pleomórficos, caracterizadas por forte imunomarcagem de CD30 e translocação cromossômica ALK. As manifestações clínicas apresentam-se como massas tumorais que comprometem estruturas linfóides, como baço, linfonodos e amígdalas, e órgãos extranodais, como medula óssea, pele, cavidade oral, estômago, intestino delgado, sistema nervoso central. Outros sintomas, como febre, emagrecimento, sudorese noturna, fadiga e mal-estar, podem estar presentes. No tratamento do linfoma não Hodgkin de células T anaplásico ALK positivo, a radioterapia mostra-se ineficaz; a quimioterapia é o tratamento de escolha. O índice de cura com quimioterapia é de 75% a 80%. Caso não haja remissão da doença dentro dos 8 ciclos, faz-se necessário transplante autólogo de medula óssea. **Conclusão:** O LNH de células T, diagnosticado neste caso, tem uma evolução clássica, ou seja, com sinais e sintomas clínicos que sugeriram uma doença hematológica maligna e que após a feitura dos exames laboratoriais e de imagem confirmaram seu diagnóstico, exceto pela sua etiopatogenia. Pode-se afirmar que o diagnóstico precoce da doença associado a terapia adequada possibilitou o prognóstico próspero da paciente até os dias de hoje.

221 LINFOMA NÃO HODGKIN DE GRANDES CÉLULAS B CENTRO GERMINATIVO TRIPLE EXPRESSOR EM TECIDO MAMÁRIO: RELATO DE CASO DE QUADRO RARO E AGRESSIVO DE TUMOR DE MAMA

Porfirio JVM, Esteves GR, Shukair KNS, Vagnotti PHMS, Vargas RC, Maudud VAQ, Borducchi DMM

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

Introdução: Os linfomas primários de mama (LPM) representam aproximadamente 0,5% das neoplasias mamárias. Cerca de metade dos eventos histológicos são representados por linfoma não Hodgkin de grandes células B (LNHGCB). Sua origem advém, em próximo a 80% dos casos, de células do centro germinativo (*germinative center B cell* – GCB) ou, menos frequentemente, células pós-centros germinativos, denominadas células B ativadas (*activated B cell* – ABC). **Objetivos:** Relatar um caso de valor educativo e aprimorar conhecimento sobre essa patologia e possibilidade como diagnóstico diferencial. **Relato de caso:** TDSA, sexo feminino, 30 anos, previamente hígida, referiu, em outubro de 2018, cefaleia, dor e massa em mama esquerda e febre noturna diária aferida de 39°C havia 2 meses. Ao exame físico, apresenta massa heterogênea dolorosa, cerca de 15 cm, ulcerada e aderida a planos profundos. Negava histórico familiar para câncer. Core biopsy com sete fragmentos diagnosticou a massa como LNHGCB não centro germinativo com manifestação inicial em tecido mamário. Na imuno-histoquímica observaram-se: CD20+, BCL-2+, BCL-6+, MUM-1+, Ki67 80%, CD10-, C-MYC+ e não quantificado. Estadiamento clínico IV. Optou-se por corticoides, com um ciclo de ciclofosfamida, vincristina e prednisona

(COP-INVERTIDO) e 6 ciclos de dose acumulada de ciclofosfamida, vincristina e doxorubicina, aumentados a cada ciclo a depender da tolerabilidade (da-EPOCH). Após início do tratamento, paciente apresentou perda de peso importante, náuseas refratárias ao uso de antieméticos, vômitos discretos, diarreia leve, fadiga, anemia leve e diminuição da massa tumoral. Com o ajuste protocolar de doses, apresentou, entre C5-C6, neutropenia grave, sem intercorrências infecciosas. Em abril de 2019, retornou ao ambulatório com queixas de piora clínica e da lesão nas últimas 3 semanas. Na recidiva, a paciente manteve o mesmo padrão imuno-histoquímico, mas com lesão adjacente axilar. Apesar de iniciada a antibiocioterapia, evoluiu com sepse em 12/05/2019, foi a óbito 10 dias depois. **Discussão:** Os LNHGCB primários de mama geralmente são tumores únicos, indolores, bem delimitados, de consistência elástica, crescimento rápido e com manifestações extranodais. Devido a sua raridade, ainda não existe uma padronização terapêutica mais apropriada, muitas vezes são seguidos protocolos quimioterápicos, usualmente acompanhados de radioterapia. O perfil triplo expressor é particularmente agressivo e exige uma abordagem quimioterápica mais intensiva, pela sua inerente resistência à quimioterapia convencional. **Conclusão:** Apesar da raridade característica do LNHGCB, a sua agressividade e seu padrão histológico inespecífico apontam para a necessidade de melhores critérios específicos que possam facilitar o diagnóstico diferencial com neoplasias mamárias mais frequentes. Desse modo, não existe um padrão terapêutico e costumam-se usar protocolos quimioterápicos acompanhados de radioterapia. É necessário o uso de uma quimioterapia mais intensiva, principalmente no triplo expressor, devido a sua resistência aos quimioterápicos conhecidos.

222 LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B CD20 NEGATIVO

Resende AJP, Oliveira RN, Vallim GB, Alves YP, Rabelo ATS, Silveira MP, Camargo FS, Silva DE

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB) com CD20 negativo e comportamento agressivo. **Material e métodos:** Paciente masculino, 41 anos, admitido no pronto-socorro de um hospital do sul de Minas Gerais por massa de 5 cm em região cervical de aparecimento havia 6 meses, associada a dor em membro inferior, além de linfonodos na região inguinal esquerda e perda ponderal de 5 kg. Sem sudorese noturna e febre. Hemograma evidenciava pancitopenia. Tomografias: formação expansiva em face medial dos ossos do quadril esquerdo, sem invasão óssea, media 11,0 x 8,0 x 6,1 cm, linfonodomegalias em cadeias inguinal e ilíaca à esquerda e periaortocaval; hepatoesplenomegalia. Linfonodos aumentados em número em cadeias cervicais; linfadenomegalias axilar e subclavicular à esquerda; aumento de partes moles paravertebrais que poderia corresponder a infiltrado neoplásico ou hematopoese extramedular; nódulos pulmonares, derrame pleural bilateral. Biópsia de linfonodo cervical resultou em condição linfoproliferativa atípica. A imuno-histoquímica concluiu tratar-se de um LNHDGCB, rico em células T/histiócitos, CD20 negativo, com Ki-67: 70%. Sorologias HIV, hepatite B e C negativas. **Resultados:** Paciente recebeu quimioterapia com esquema CHOP, apresentou melhora clínica importante, porém após os 6 ciclos apresentava-se em remissão parcial pelo PET-CT: áreas de hiper captação do radiofármaco em tecido sólido na região supraclavicular esquerda, media 5,5 cm no maior eixo axial (SUV = 4,3); e em lesões ósseas na calota craniana, vértebras C3, T8, T11, L3 e L4, escápula direita, em algumas lesões da bacia (maior SUV = 11,5, na vértebra T8). Sugeriu doença linfoproliferativa em atividade. Portanto, iniciou 2ª linha de quimioterapia com esquema ICE, ainda em tratamento. Em programação de auto-transplante de medula óssea se remissão completa após tratamento atual. **Discussão:** O LDGCB constitui cerca de 30%-40% dos LNH nos adultos dos países ocidentais. É uma entidade clínico patológica heterogênea considerada agressiva. Pode manifestar-se como doença primariamente de linfonodos ou em locais extranodais. O tratamento para casos de LDGCB se baseia no uso de poliquimioterapia, é representada pelo esquema CHOP acoplado ao medicamento rituximabe. Entretanto, esse medicamento é um anticorpo monoclonal anti-CD20. Como o nosso paciente apresentava CD20 negativo, não se beneficiaria desse esquema e fez o uso apenas do esquema tradicional com CHOP. Estudos mostram que os CD20 positivos tratados apenas com CHOP obtiveram taxas de remissão completa (RC) > 60%-82%. No entanto,

menos da metade (42,9%) dos LDGCB CD20 negativos alcançaram uma RC com CHOP. Além disso, a taxa de sobrevida global em 3 anos para LNHDGCB CD20-negativo gira em torno apenas 35%, o qual foi muito menos do que LDGCB CD20-positivo (74,1%) e até mesmo a taxa de sobrevida global em 5 anos de LDGCB convencional (52%) antes da era rituximabe. **Conclusão:** No que diz respeito ao nosso caso em questão, temos que o LDGCB CD20 negativo é um raro e heterogêneo grupo de desordens linfoproliferativas. Dada a falta de expressão de CD20, morfologia celular atípica e comportamento clínico agressivo caracterizado por resistência à quimioterapia e às taxas de sobrevivência inferiores, LDGCB CD20 negativo representa um desafio do ponto de vista diagnóstico e terapêutico.

223 LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO DE PALATO: RELATO DE CASO

Júnior FSGO^a, Botelho LFB^a, Gomes BN^a, Figueiredo SDF^a, Fernandes AAS^a, Silva AHC^a, Abrantes MBSO^a, Filho SLAL^a, Quirino MIM^b, Teixeira MMP^a

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

^b Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Relatar a evolução de uma paciente com manifestações clínicas que levaram ao diagnóstico de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNHDGCB) primário de palato. **Material e métodos:** Estudo de caso do tipo observacional descritivo, feito a partir da análise do segmento clínico do paciente, dos exames laboratoriais e de imagem, documentados em seu prontuário. **Resultados:** Paciente, feminina, 85 anos, procurou serviço especializado de Hematologia por lesão em palato percebida havia 30 dias, de caráter indolor, não secreta, sugestiva de linfoma não Hodgkin (LNH) pelo anatomopatológico. Negou febre e perda de peso. Antecedentes de hipertensão arterial e dislipidemia. Sem história familiar de hemopatias. Exame físico: edema em MMII +/4+, sem outras alterações. Exame de anatomopatológico compatível com linfoma difuso de grandes células (lesão de 2,0 x 1,0 cm). Imuno-histoquímica revelou positividade para CD20/NUM1/BCL-6/Ki-67(80%) e negatividade para CD10/CD3/S100/AE1/AE3, confirmou diagnóstico de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B. PET-CT de estadiamento mostrou hipermetabolismo apenas em região de palato com SUV_{máx} = 20,9, sem outras áreas captantes. Estadiamento ECIEA e IPI baixo risco. Tratamento proposto com radioterapia local 30 Gy, seguida de 3 ciclos de rituximabe 375 mg/m² + vincristina 2 mg, EV, D1 a cada 21 dias por 3 ciclos. PET-CT no fim do tratamento revelou resolução completa do hipermetabolismo e inferiu remissão completa. **Discussão:** Linfomas difusos de grande células B são definidos como neoplasias de grandes células B modificadas. Os LNH são o terceiro grupo mais comum de lesões malignas na cavidade oral e região maxilofacial; o tipo histológico mais comum é o difuso de grandes células B, e se apresentam usualmente na 7ª década de vida, como massa de crescimento sintomático e progressivo. O envolvimento oral pelo LNH é muito raro, os sintomas B não são comuns nesses pacientes e geralmente os perfis bioquímicos e hematológicos são normais. A etiologia do LNH difuso de grandes células B é desconhecida, a imunodeficiência é um fator de risco, bem como outras desordens imunológicas. O diagnóstico é dificultado pelo baixo índice de suspeição clínica e quadro clínico pode sugerir afecções infecciosas e/ou inflamatórias, o que confunde o diagnóstico e posterga a conduta. O presente caso manifestou a apresentação típica da doença, sem presença de sintomas, desordens imunológicas ou alterações bioquímicas. A paciente expressou CD20 em suas células, marcador extremamente específico para linhagem B, além de rearranjo cromossômico do gene *bel-6*, necessário para formação do centro germinativo (CG), maturação da afinidade dos anticorpos e resposta T-helper-2 mediadas, também inibe a ativação de linfócitos e a diferenciação das células B do CG em direção às células do plasma. O PET-CT mostrou hipermetabolismo apenas na região do palato, é um poderoso exame para diagnóstico, estadiamento e tratamento. A paciente não fez uso da terapia convencional devido à idade; foram excluídos rituximabe + vincristina associados à radioterapia, obteve-se remissão completa da doença até o presente momento. **Conclusão:** É de extrema importância estimular a discussão científica e ampliar o conhecimento acerca do LNHDGCB manifestado na cavidade oral, auxiliar, assim, os profissionais de saúde a terem um nível de suspeição mais acurado ao observar quadros clínicos semelhantes.

224 LINFOMA NÃO HODGKIN B RICO EM CÉLULAS-T MIMETIZANDO DOENÇA MIELOPROLIFERATIVA CRÔNICA

Costardi JVV^a, Marotti ALMZ^a, Mazotti F^b, Cardoso RB^c, Gigeck TCO^d, Cardoso RB^d

^a Residente em Hematologia e Hemoterapia, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^b Médico Assistente de Hematologia e Hemoterapia, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^c Chefe da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

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

Introdução: Os linfomas são patologias heterogêneas na sua manifestação clínica, aspectos morfológicos e de resposta ao tratamento. Atualmente, o sistema de classificação da *World Health Organization* (WHO), atualizado em 2016 e publicado em 2018, descreve aproximadamente 90 entidades etiopatológicas distintas. Isso faz com que sejam doenças de aspectos únicos, individualizadas dentro de um sistema dinâmico de classificação. **Objetivo:** Demonstrar um caso raro de linfoma não Hodgkin (LNH) e de apresentação incomum, no qual as manifestações não eram compatíveis com a hipótese diagnóstica de um quadro de doença linfoproliferativa. **Relato de caso:** Paciente masculino, 47 anos, encaminhado devido a policitemia, fadiga e cefaleia de 6 meses de evolução. Negava febre, emagrecimento e/ou lesões cutâneas. Exame físico: hepatoesplenomegalia leve (2 cm). Ausência de adenomegalias. Nos exames laboratoriais apresentava policitemia importante com Hb de 21 g/dL e plaquetose de 909 x 10⁹/mm³. DHL, VHS, sorologias e exames de imagem sem alterações. Biópsia de MO evidenciou infiltração maciça difusa e nodular por células linfóides pequenas e reticulogênese grau 2. Imuno-histoquímica (IH): infiltração por LNH de células B com componente exuberante de linfócitos T (CD20+, BCL2+, BCL6+ e CD5+; CD10- e ciclina D1). O cariótipo era complexo (52XXYY,+7, del(8)(q23), +12, der (20), +mar1, +mar2). Paciente recebeu 8 ciclos de COP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) com normalização do hemograma e cariótipo, mas com manutenção da esplenomegalia. A esplenectomia revelou congestão; e a nova biópsia com IH, a manutenção da infiltração pelo linfoma com piora importante da fibrose medular. Concomitantemente piora progressiva do HMG com aumento importante dos níveis de Hb, plaquetas > 1.000 x 10⁹/mm³ e leucocitose com desvio até mielócitos. Atualmente paciente em uso de hidroxiureia com normalização do HMG. **Discussão:** Mielofibrose (MF) é muitas vezes acompanhada de leucemia mieloide crônica, *hairy cell leucemia*, mas raramente associada com neoplasias linfoproliferativas. Aqui descrevemos um caso de linfoma B rico em células-T com apresentação atípica, manifestou-se com neoplasia mieloproliferativa. Pouco é conhecido sobre a correlação entre MF e linfoma. Em uma série de 1.883 pacientes com linfoma de um estudo francês, nenhum do pacientes apresentou fibrose de medula óssea. A patogênese poderia estar relacionada a interação de P-seletina dos neutrófilos com citocinas produzidas pelos megacariócitos como TGF-β, PDGF e grânulos alfa, o que leva à proliferação estromal. Nos casos de linfoma com MF secundária, PDGF é principalmente secretada nos megacariócitos, mas também por células da linhagem monócito-macrófago. **Conclusão:** No presente caso, o paciente desenvolveu linfoma e mielofibrose simultaneamente, ambos tratados com quimioterapia. A apresentação sugere que nesse subtipo de linfoma haveria um papel importante na patogênese da fibrose medular. Certas citocinas do desenvolvimento dessa doença estimulariam o crescimento dos fibroblastos e a síntese de colágeno. Este caso demonstra, como descrito acima, a grande heterogeneidade dos linfomas e sua individualização nos seus aspectos diagnósticos e de tratamento são obrigatórios.

225 LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B COM COMPORTAMENTO AGRESSIVO – RELATO DE CASO

Gomes RS, Mota CRVM, Fernandes PH, Silva JHG, Silva TEOP, Santos JFLD, Paim NP

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

Objetivo: Relatar um caso de linfoma não Hodgkin do tipo difuso de grandes células B (LDGCB), com características sugestivas do subtipo Double-Hit (LDH). **Material e métodos:** Anamnese, exames físico, labo-

ratoriais e de imagem do paciente descrito, além de comparação de dados da literatura, através de pesquisa em base de dados e artigos científicos. **Relato de caso:** Paciente de 54 anos, masculino, previamente hígido e imunocompetente, admitido com quadro de epigastralgia intensa, intermitente, em pontada, sem irradiação havia 20 dias, além de fadiga, tremores, sudorese e hiporexia. Durante investigação diagnóstica, foi evidenciado aumento pancreático, comprometimento linfonodal adjacente e lesão gástrica ulcerada, a qual, pela biópsia, revelou proliferação celular atípica com padrão difuso, sugeriu linfoma. Através do estudo imuno-histoquímico, identificou-se linfoma B de alto grau, do tipo célula B do centro germinativo, com índice de proliferação celular > 95% e expressão gênica para BCL-2, BCL-6 e c-MYC, com possibilidade de se tratar de linfoma não Hodgkin (LNH) do subtipo Double-Hit, pelo contexto morfológico/imunofenotípico. Após isso, foi iniciada a terapia R-CHOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona), resultou em discreta melhoria clínica e regressão do volume pancreático, evidente na tomografia computadorizada de controle. Em torno de três semanas após quimioterapia, cursou com piora clínica, neutropenia febril (51 neutrófilos/mm³) e sinais radiológicos de colite neutropênica, sem resposta a antibioticoterapia, evoluiu com instabilidade hemodinâmica e óbito. **Discussão:** Os LDGCB correspondem a 30%-40% de todos os LNH em adultos, com apresentação heterogênea e várias subdivisões, a depender do tipo de translocação gênica. Mesmo sem tempo hábil para feitura de estudo citogenético, o paciente apresentou quadro de linfoma de células B de alto grau, além de padrão morfológico e imunofenotípico sugestivo de LDH, pela expressão de c-MYC, BCL6 e BCL2. LDH é um subtipo de LNH de características mistas entre LDGCB e linfoma de Burkitt, é raro e altamente agressivo, responsável por 3% a 5% de todos os linfomas de alto grau. O paciente iniciou no estadiamento IV, já com manifestações extranodais, sintomas do trato gastrointestinal (TGI) e massas mediastinais, sem evidência de foco primário, vai ao encontro da literatura, que relata doença extranodal em 10% a 35% dos casos, principalmente em TGI. Em 65% dos casos, apresenta-se como neoplasia pouco diferenciada, de sítio primário desconhecido. Os LNH-B de alto grau têm moderada/baixa resposta ao tratamento estabelecido (R-CHOP) – mais de 50% dos pacientes portadores de LNH-B agressivos são incuráveis. O paciente foi tratado com uma sessão de R-CHOP, teve boa resposta inicial, mas infelizmente faleceu por complicações da doença de base, cerca de 2 meses após o diagnóstico. **Conclusão:** Pelo caráter altamente agressivo e pelas características imuno-histoquímicas sugestivas de LDH, investigações estão em andamento para a confirmação do subtipo específico, através de hibridação por fluorescência *in situ* (FISH). Além disso, a rápida progressão do início dos sintomas até o óbito reafirma a necessidade de aprimoramento do período entre a suspeita diagnóstica, a confirmação e o início do tratamento, com vistas a melhor prognóstico dos portadores dessas condições.

226 LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO DE COLUNA

Marotti ALMZ, Costardi JV, Mazotti F, Baldissera R

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

Introdução: O linfoma não Hodgkin primário de osso é uma doença rara que representa menos de 2% de todos os linfomas no adulto. A maioria dos casos é do tipo histológico difuso de grandes células B. Os ossos longos são os sítios mais comumente envolvidos, seguidos dos ossos pélvicos e de coluna vertebral. Os segmentos da coluna mais frequentemente acometidos são: dorsal (69%); lombossacral (27%) e cervical (4%). O paciente pode apresentar déficit neurológico em graus variados, desde flacidez de membros inferiores até paraplegia, é acompanhado, em 30%-50% dos casos, de incontinência esfinteriana. O diagnóstico é difícil; é necessário fazer diagnóstico diferencial com outros tumores de coluna, como plasmocitoma, cordoma, osteosarcoma e sarcoma de Ewing. **Objetivos:** Relatar um caso de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B primário de coluna vertebral e analisar os aspectos clínicos laboratoriais e revisão de prontuário. **Relato de caso:** Paciente JAS, do sexo masculino, 59 anos, apresentou-se com dor em coluna que evoluiu rapidamente para paraplegia. Negava febre, perda de peso e sudorese noturna. Como antecedente, apresentava cirrose hepática em grau avançado, secundário a etilismo. Ao exame físico apresentava-se descorado, icterício. Ausência de visceromegalias e/ou adenomegalias. A avaliação neuro-

lógica demonstrou paraplegia, diminuição importante da força muscular e hiperreflexia. Os exames laboratoriais mostravam Hb = 10,8 g/dL; leucócitos = 11.700 mm³ e plaquetas = 116.000/mm³; DHL = 281 U/L; GGT = 251 U/L; TGO = 37 U/L; TGP = 8 U/L; albumina = 2,1 g/dL. Tomografia de coluna evidenciou lesão expansiva paravertebral esquerda no nível de T3 que se projeta para dentro do canal vertebral e determina estenose do mesmo. Biópsia de medula óssea sem alterações. Feita descompressão do canal vertebral e biópsia da lesão. A imuno-histoquímica demonstrou linfoma não Hodgkin de grandes células B com CD20 positivo de Ki67 de 50%, primário de coluna. **Discussão:** O linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B primário de coluna é uma entidade rara e, por isso, a história natural da doença e formação de *guidelines* terapêuticos não são muito bem definidas. Tal patologia pode surgir em qualquer idade, com distribuição igual entre gêneros e usualmente apresenta-se com índices favoráveis como ausência de sintoma B (91%), DHL normal (65%) e IPI baixo (90%). Os pacientes devem ser tratados com R-CHOP em associação com radioterapia. Essa modalidade apresenta maiores taxas de resposta sobrevida quando comparada à radioterapia isolada. A radioterapia deve ser limitada a 36Gy, para evitar toxicidade. A infiltração de sistema nervoso central é um evento raro, ocorre em cerca de 2,5% dos casos. **Conclusão:** O linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B primário de coluna é uma entidade rara, usualmente com bom prognóstico. Atualmente é recomendado fazer tratamento com R-CHOP seguido de radioterapia de consolidação. Entretanto, devido a sua raridade, ainda não há protocolos terapêuticos bem definidos.

227 LINFOMA NÃO HODGKIN FOLICULAR REFRACTÁRIO: RELATO DE CASO

Gouvea MN^a, Marques GJC^a, Pereira NGPL^a, Sousa NR^a, Lima LF^a, Nishimoto AR^{a,b}, Bressa RC^{a,b}, Bressa JAN^{a,b}

^a Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, SP, Brasil

^b Hospital Regional de Presidente Prudente (HRPP), Presidente Prudente, SP, Brasil

Introdução: O linfoma folicular (LF) é uma doença indolente, redicivante e de evolução crônica. A maior parte dos doentes (90%) apresenta ao diagnóstico doença avançada, com taxa de sobrevida global (SG) em 5 anos de 72%-77% e sobrevida média de 8-10 anos. Sua história natural é heterogênea e períodos de remissão podem ter duração imprevisível, de modo que apenas aqueles com sintomas ou com rápida progressão necessitam de tratamento antineoplásico. Todavia, os casos refratários se tornam um desafio, uma vez que os múltiplos esquemas adotados não promoverão a remissão, o que aumenta os diversos efeitos deletérios das intervenções sem ganho real de qualidade de vida. **Objetivo:** Relatar caso clínico de LF grau 2 refratário. **Material e métodos:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso com revisão bibliográfica em bancos de dados (Lilacs, Cochrane, PubMed). **Relato de caso:** Mulher, 48 anos, comerciante, previamente hígida. Em junho/2016 iniciou discreta dor em região umbilical, seguida de emagrecimento intenso, 10 kg em dois meses, sudorese noturna e febre vespertina. Ao exame físico: massa palpável no mesogástrico, além de linfonodos em cervical e inguinal esquerda de consistência fibroelástica, indolor, 2,0 cm, móvel. Tomografia (TC) abdominal: massa heterogênea retroperitoneal, envolvia a artéria mesentérica superior, media 178 x 46 x 93 mm, vários linfonodos aumentados hipoeoicos, periaortocaval. Biópsia linfonodal com imuno-histoquímica: linfoma não Hodgkin de células B com padrão folicular e coexpressão de CD10, BCL-2 e BCL-6, compatível com LF grau 2. Biópsia de medula óssea infiltrada, inclusive imunofenotipagem sangue: 31,5% (3.755/uL) de células de linhagem B maduras, clonais, expressavam antígenos CD19, CD20, CD10, FMC-7, CD79. FLIPI 3 (alto risco: DHL aumentado, > 4 sítios acometidos, estágio IV B). Fez 6 ciclos de RCHOP, obteve resposta parcial com controle dos sintomas B e leucemização, mas massa abdominal sem regressão. Nova biópsia confirmou LF grau 2 e afastou progressão. Seguiu para segunda linha com RESHAP 3 ciclos, sem efeito, RGEMOX 3 ciclos, na terceira linha, sem resultado favorável. Esses esquemas (RESHAP e RGEMOX) foram usados para evitar prejuízo na mobilização medular antes do transplante. Entretanto permaneceu com massa bulky (198 x 43 x 100 mm) e iniciou R-FCM 4 ciclos. Quando por fim obteve regressão, 6 cm do conglomerado e fez consolidação com radioterapia local. Após 8 meses permanece em controle da doença, sem sintomas B e

TC (janeiro/19): apenas pequenos linfonodos retroperitoneais que medem até 1,0 x 0,8 cm. **Discussão:** O tratamento do LF recorrente ou refratário consiste na poliquimioterapia, contém antraciclina ou análogos nucleosídeos. Essas drogas são ativas no LF pré-tratado e esquemas baseados em fludarabina e rituximabe produzem altas taxas de resposta, podem prolongar a sobrevida livre de progressão (SLP) na doença refratária. A fludarabina pode, no entanto, ter um efeito prejudicial sobre a mobilização de células-tronco, aumentar o risco de infecções oportunistas e aparecimento de mielodisplasia ou leucemias secundárias. Na doença avançada, a irradiação de sítios nodais volumosos, após quimioterapia, pode conferir maior SLP e maior SG, com toxicidade aceitável. **Conclusão:** O LF refratário apresenta prognóstico desfavorável e desafios no manejo. Os pacientes devem ser estimulados a participar de estudos clínicos e o médico deve individualizar o tratamento para obter o melhor resultado.

228 LINFOMA PRIMÁRIO DA MAMA

Lusvarghi JGM, Tedde BEL, Santos MNF, Moura MMD, Silva ALJ, Camargo CR, Borges CO, Oliveira JC, Buka ML, Miguel CE

Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de linfoma primário da mama (LPM) no Hospital de Base de São José do Rio Preto (HB-SJRP). **Metodologia:** Os dados foram obtidos de forma sistemática por meio de entrevista e revisão do prontuário, após autorização da paciente. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 47 anos, sem comorbidades prévias, encaminhada ao Serviço de Hematologia do HB-SJRP para investigação de nódulo em mama direita com início havia 4 meses, de crescimento progressivo, associado a perda de mais de 10% do peso corporal e sudorese noturna. Negava aparecimento de outros nódulos. Ao exame físico, tumor em mama direita, 6 x 6 cm, endurecido e aderido, além de presença de linfonodo axilar ipsilateral de 3 x 3 cm, com as mesmas características. Feita biópsia de nódulo de mama em serviço externo e, após revisão de lâmina pela patologia de nosso serviço, foi evidenciado linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). Solicitada tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT), com o seguinte resultado: hipermetabolismo em lesões na mama direita e em linfonodos nas cadeias axilar e retropeitoral à direita, de provável origem neoplásica (maior SUV em mama, 17,9). Por ser sítio extramamilar, foi classificada pelo estágio clínico de Ann-Arbor como IVB. Proposto o tratamento com 6 ciclos de R-CHOP (Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona), além de Metotrexato em altas doses para prevenção de recaída em sistema nervoso central (SNC), um curso antes do R-CHOP e dois após. Paciente apresentou boa tolerabilidade ao tratamento e o PET interim (após o 4º ciclo) evidenciou hipermetabolismo em lesão de mama direita e linfonodo retropeitoral à direita (Deauville 2). Prosseguiu com o protocolo, visto boa resposta. Após 2 meses do fim do tratamento, fez novo PET-CT sem evidências de lesões hipermetabólicas (Deauville 1). **Discussão:** Os LPM são neoplasias incomuns, representam aproximadamente 0,5% das neoplasias mamárias e 2% dos linfonodos extranodais. Suas manifestações clínicas e radiológicas são indistinguíveis de outros tumores da mama, perfazendo a necessidade de imuno-histoquímica do tecido. Devido à sua raridade, não há uma padronização terapêutica mais apropriada. A idade média de apresentação é 57 anos, e cerca de 33% dos casos são diagnosticados. Os critérios diagnósticos originalmente descritos para LPM permanecem a definição-padrão da doença (Wiseman, Liao, 1972) e incluem: 1) a mama ser o sítio inicial de apresentação; 2) ausência de história progressiva de linfoma; 3) ausência de doença disseminada ao diagnóstico; 4) associação do linfoma com o tecido mamário na análise histopatológica; 5) os linfonodos axilares podem estar comprometidos desde que o envolvimento seja simultâneo ao da mama e de menor tamanho. O subtipo histológico mais frequente é o LDGCB, com uma frequência de 45%-70%. O tratamento dos LPM baseia-se nas recomendações de linfomas de outras localizações de acordo com o subtipo histológico. O sítio de recidiva mais comum é o SNC. A sobrevida em 5 anos relatada nos estudos varia de 50% a 82%. **Conclusão:** Os LPM são neoplasias de mama pouco comuns e subdiagnosticadas. Não apresentam uma terapia padrão definida até o momento, devido a dados divergentes na literatura, necessitam de novos estudos e revisões sistemáticas para obtenção de um tratamento padronizado.

229 LINFOMA PRIMÁRIO GÁSTRICO CONCOMITANTE A TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: UM RELATO DE CASO

Ricci MDM, Santos MBF, Teles JA, Neto VRM, Pereira IGA

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de coexistência de doenças onco-hematológicas de linhagens distintas. **Material e métodos:** Dados coletados a partir de análise retrospectiva de prontuário e pesquisa de conteúdo relacionado ao caso clínico em bases online. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 72 anos, origem hispânica, submetido à biópsia gástrica por epigastria, apresenta diagnóstico de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNH DGCB). Solicitado exame de PET CT para estadiamento, que evidenciou espessamento parietal difuso do estômago, mais intenso na pequena curvatura, com linfonomegalias abdominais em contiguidade. Feita biópsia de medula óssea (BMO), sem evidência de neoplasia. Foi iniciado tratamento com esquema RCHOP em dezembro de 2017. Decorridos 6 ciclos e repetido o PET CT, foi evidenciada captação em cólon transversal, sem captação em área gástrica e demais regiões linfonodais prévias. Feita colonoscopia com biópsia para investigação de captação em cólon, cujo resultado evidenciou apenas adenoma tubular com displasia epitelial de baixo grau e pólipos hiperplásicos. Paciente seguiu acompanhamento trimestral com exames laboratoriais e avaliação clínica. Decorridos 11 meses do fim do tratamento, verificou-se plaquetose mantida (plaquetas 709 x 10⁹). Foram descartadas causas de trombocitose secundária, foi iniciada investigação de doença mieloproliferativa. Nova BMO evidenciou megariócitos em número aumentado, grandes e hiperlobados, por vezes formavam agregados frouxos; quadro histológico compatível com neoplasia mieloproliferativa, favoreceu trombocitemia essencial (TE). A pesquisa de mutação JAK2V617F foi positiva. Uma análise retrospectiva do caso foi feita a fim de verificar a concomitância das duas neoplasias, foi então solicitada revisão da BMO ao diagnóstico do LNH DGCB gástrico, foram verificadas alterações sugestivas de trombocitemia essencial. No caso apresentado observamos TE e LNH DGCB de origem gástrica com origem simultânea, a doença linfoproliferativa é a responsável pelos sintomas iniciais apresentados pelo paciente e, conseqüentemente, o que o levou ao diagnóstico da doença mieloproliferativa, a qual veio a apresentar-se clinicamente 11 meses após finalizado o tratamento do LNH. **Discussão:** A coexistência de doenças mieloproliferativas e linfoproliferativas é extremamente incomum e, quando ocorrem, levantam dúvidas a respeito da origem das doenças com linhagens distintas. É provável que as neoplasias mielóide-linfoide combinadas resultem de um pool de células-tronco defeituoso, associado à carga tóxica, à modulação imune aberrante e/ou ao acúmulo de defeitos genéticos relacionados à idade. A maioria dos estudos descreve eventos genéticos nas populações de células mielóides e linfoídes, documentados por citogenética, hibridização *in situ* fluorescente (FISH) e/ou análise molecular, sugerem a origem independente das duas doenças em clones não relacionados. A discussão sobre a origem de ambas as doenças permanece obscura e é uma questão de debate se as duas doenças concomitantes em um paciente são relacionadas clonalmente ou representam aberrações independentes. **Conclusão:** As doenças onco-hematológicas de origem mielóide/linfoide com apresentação concomitante são eventos raros e merecem investigação adicional quanto ao fator desencadeante.

230 LINFOMA T HEPATOESPLÊNICO DIAGNOSTICADO POR CITOMETRIA DE FLUXO DE MEDULA ÓSSEA: RELATO DE CASO

Rodrigues MA^a, Ramos AF^a, Estrêla RV^b, Soares PPDST^b, Santos FFCD^b, Soares ACCV^b, Padilha PH^b, Almeida LL^b, Souto EX^b

^a Hospital Vitória, Brasil

^b Laboratório Dasa, Brasil

Introdução: O linfoma T hepatoesplênico (LTHE) é um subtipo agressivo de linfoma extranodal caracterizado predominantemente por apresentação hepatoesplênica sem linfadenomegalia, medula óssea quase sempre infiltrada e evolução clínica desfavorável. Resulta de uma proliferação de células T citotóxicas usualmente com expressão de receptor gama/delta. É um linfoma raro e compreende de 1%-2% dos linfomas T periféricos, pico de incidência na adolescência e em adultos jovens, mediana de 35 anos e predominância em homens. Cerca de 20% dos LTHE estão relacionados à terapia de imunossupressão após transplantes de órgãos sólidos ou prolongada estimulação antigênica. Podem surgir tar-

diamente após transplantes em doenças linfoproliferativas, após uso prolongado de azatioprina e infliximabe em doença de Crohn e há relatos raros de pacientes com psoríase ou artrite reumatoide que receberam inibidores de fator de necrose tumoral ou imunomoduladores. **Objetivo:** Relato de caso raro e de difícil diagnóstico. **Relato de caso:** Paciente feminina, 28 anos, portadora de hepatite autoimune desde 2007, tratamento prévio com azatioprina, prednisona e posteriormente micofenolato. Em julho de 2018 reintroduzida azatioprina, pois paciente tinha o desejo de engravidar. Após 4 meses evoluiu com pancitopenia: Hb 8 g/dL, leucócitos 300/mm³ e plaquetas 20.000/mm³. Mielograma e imunofenotipagem de fevereiro de 2019: ausência de células anômalas. Manteve a pancitopenia e, por esse motivo, em março a medicação foi suspensa. Em abril evoluiu com esplenomegalia volumosa e progressiva. Deu entrada no hospital em 17/05/2019 devido a aborto retido, foi necessária curetagem, evoluiu com choque hemorrágico devido à plaquetopenia. Houve reversão do choque, apresentou neutropenia febril de foco urinário tratada com antibioticoterapia de amplo espectro. Manteve febre e critérios para SIRS, além de critérios clínicos para síndrome hemofagocítica (SHF), foi iniciada corticoterapia. Apresentou pioria clínica importante devido à esplenomegalia com dor intensa e restrição ventilatória, além de pioria da pancitopenia por consumo. Feita nova investigação medular com aspirado e biópsia em 06/06/19 e indicada esplenectomia. Cirurgia feita em 10/06/2019, juntamente com biópsia hepática. Mielograma: hiperplasmocitose acentuada e presença de 22,0% células anômalas agrupadas ou isoladas. Imunofenotipagem de medula óssea por citometria de fluxo: 11,3% de células linfoides T anômalas com expressão de antígenos linfoides T (CD2, CD3 e CD7) e NK (CD16 e CD56) e expressão de TCR gama/delta, concluída como possível linfoma T hepatoesplênico. Resultados anatomopatológicos posteriores do baço e da biópsia hepática também foram conclusivos de linfoma T hepatoesplênico. Instituída quimioterapia EPOCH a cada 21 dias, 2º ciclo em 26/07/19. Apresenta normalização de neutrófilos e plaquetas e Hb em torno de 10 g/dL. **Discussão e conclusão:** Ressaltamos a importância da suspeição diagnóstica desse tipo raro de linfoma em pacientes com história prévia de tratamento imunossupressor, esplenomegalia volumosa e ausência de adenomegalias, uma vez que sem o tratamento específico o desfecho é fatal.

231 MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM EM ADULTO: RELATO DE CASO

Barros ALDMF^a, Barros ADMF^b, Nóbrega MAGM^b, Cruz LCBD^{c,d}, Moroni M^a, Paiva ALDCM^e, Pimenta FCF^{c,d}, Cartaxo MA^{c,d}, Fialho EC^d

^a Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, PB, Brasil

^b Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

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

^d Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil

^e Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Discutir a raridade da macroglobulinemia de Waldenström (MW), principalmente em pacientes adultos, uma vez que acomete com mais frequência indivíduos idosos, entre 63 a 68 anos. **Material e métodos:** Estudo descritivo, tipo relato de caso, feito a partir da análise do prontuário do paciente no Hospital Napoleão Laureano no município de João Pessoa, Paraíba. Ademais, foram usadas literaturas capazes de elucidar as informações e fornecer o embasamento teórico. **Resultados:** Paciente, masculino, 48 anos, agricultor, sem relato de exposição ocupacional, com história de anemia refratária ao tratamento com sulfato ferroso e suporte transfusional de hemácias, foi encaminhado para investigação especializada em dezembro de 2018, referia tontura, fraqueza e fadiga. Ao primeiro atendimento, referia perda de peso (5 kg/5 meses), apresentava-se apenas hipocorado. Exames complementares mostravam: hemograma com hemoglobina (HB): 7,0 g/dL, hematócrito (Ht): 20%, VCM: 90,9 fl, HCM: 31,8 pg; leucócitos e plaquetas sem alterações. Foi encaminhado para o Hospital Napoleão Laureano, onde fez mielograma, imunofenotipagem por citometria de fluxo, tomografia de tórax e abdome, ecocardiograma e hemograma (HB: 9,3 g/dL; Ht: 28%; leucócitos: 6.900/mm³; plaquetas: 187.000; com presença de crioglobulina). Feito teste de Coombs direto com resultado negativo. Na imunofenotipagem, observou-se presença de células B com índice de clonalidade. Complementou-se a investigação com a feitura de biópsia de medula óssea, cujo resultado evidenciou intensa linfocitose intersticial, que pôde ser esclarecida com imuno-histoquímica, revelou positividade para CD20, CD79a, CD138 e *kappa* e negatividade para *lambda* e CD3, compatíveis com linfoma linfoplasmocítico. Dosagem de imunoglobulinas, com

valores de IgA e IgG dentro da normalidade, e IgM com aumento significativo (10.700 mg/dL), além de eletroforese de proteínas séricas que mostra pico monoclonal na região de gamaglobulina, concluiu-se o diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström. Paciente foi submetido ao tratamento com ciclofosfamida e dexametasona por quatro ciclos, apresentou boa evolução, com remissão parcial do quadro, demonstrada pela dosagem de IgM de 3.615,7 mg/dL no momento. Devido à redução dos níveis da imunoglobulina, a proposta é associar rituximabe ao esquema terapêutico. **Discussão:** A macroglobulinemia de Waldenström é uma neoplasia rara definida pela infiltração da medula óssea por células linfoplasmocíticas. Representa aproximadamente 2% de todos os casos de linfoma não Hodgkin. A doença atinge principalmente os indivíduos entre 63 e 68 anos, o que torna o relato acima mais relevante pois não vai de encontro à literatura. A combinação da morfologia da medula óssea, histologia e imunofenotipagem distingue a MW de outras doenças das células B. A fadiga é o sintoma mais comum, frequentemente associada com anemia normocítica normocrômica. O tratamento de escolha é o rituximabe, devido à sua baixa toxicidade e às boas taxas de resposta. **Conclusão:** A MW é uma neoplasia de curso indolente e apesar da boa resposta à terapêutica instituída é uma enfermidade incurável. No paciente em questão, o prognóstico torna-se incerto em razão de sua idade. Dessa forma, o tratamento deve ser mais agressivo, almejando aumentar a sobrevida.

232 MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM: EXPERIÊNCIA DE 16 ANOS NA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO

Souza DD, Brasil SAB

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A macroglobulinemia de Waldenström (MW) foi descrita pela primeira vez em 1944, por Jan Gösta Waldenström. É uma doença linfoproliferativa, classificada de acordo com a WHO como um linfoma não Hodgkin, caracterizada por infiltrado de células linfoplasmocitárias na medula óssea e por pico monoclonal de IgM. É uma doença rara, geralmente com curso indolente, atinge principalmente os indivíduos principalmente após a 5ª década de vida que apresentam sintomas e manifestações clínicas relacionadas à hiperviscosidade, resultante da gamopatia monoclonal IgM e/ou citopenias em virtude da infiltração medular pelo linfoma. Clinicamente, pode manifestar-se com fadiga, astenia, perda de peso, sangramento de mucosas, linfonomegalias esplenomegalias e alterações neurológicas. Os tratamentos visam aliviar os sintomas resultantes da infiltração medular e da síndrome de hiperviscosidade. Para o início do tratamento de MW deve-se sempre levar em conta a elegibilidade do paciente ao transplante autólogo de medula óssea. Não há estudos que avaliem sua prevalência e comportamento no Brasil. Nosso estudo visa ao reconhecimento do perfil clínico-epidemiológico e a avaliação da resposta ao tratamento empregado com os medicamentos disponíveis pelo Sistema Único de Saúde no Serviço de Hematologia da Santa Casa de São Paulo entre 2000 e 2016. Foram estudados retrospectivamente 18 pacientes. A idade de diagnóstico variou entre 33 a 81 anos (média de 59,66 anos) e a maioria apresentava IPSSWM de alto risco. Todos os pacientes necessitaram de tratamento quimioterápico. A sobrevida global foi de 55 meses. Os resultados encontrados mostraram que a maioria dos pacientes no serviço apresentou carga tumoral mais elevada se comparados aos da população mundial.

233 MICOSE FUNGOIDE DUPLO NEGATIVO CD4/CD8: RELATO DE CASO

Lusvarghi JGM, Oliveira JC, Tedde BEL, Santos MNFD, Moura MMD, Borges CO, Camargo CR, Silva ALJ, Miguel CE, Buka ML

Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de micose fungoide (MF) em paciente do Hospital de Base de São José do Rio Preto. **Métodos:** Os dados foram obtidos retrospectivamente, de forma sistemática, por meio de entrevista, registro fotográfico e revisão de prontuário, com autorização prévia do paciente. **Relato de caso:** Paciente masculino, 58 anos, portador de transtorno depressivo e hipertensão, procurou atendimento devido a placas eritematosas bem delimitadas, exsudativas e pruriginosas havia 4 meses. Na admissão, foi prescrita antibioticoterapia devido à infecção se-

cundária e feita biópsia das lesões. A biópsia mostrou paraceratose, áreas de ulceração e epidermotropismo de linfócitos associado a espongiase e degeneração vacuolar da camada basal. Na derme, denso infiltrado histiocitário perivascular superficial e liquenoide. Observaram-se atipias citológicas nas populações linfóides dérmica e epidermotrópica. A imuno-histoquímica revelou infiltrado linfóide atípico T (CD3+/CD4-/CD8-/CD7+) com epidermotropismo que, no contexto, favoreceu o diagnóstico de MF. Foi feito PET-CT e visualizado hipermetabolismo em lesões cutâneas e em linfonodos axilares, ilíacos e inguinais de provável origem neoplásica. Na avaliação de sangue periférico não foram visualizadas células de Sezary. Optou-se por tratamento com Interferon-alfa 3.000.000 UI, três vezes por semana. O paciente evoluiu com melhora progressiva do quadro dermatológico. **Discussão:** A micose fungoide é responsável por menos de 1% de todos os linfomas não Hodgkin. No entanto, entre os linfomas cutâneos de células T, é o mais prevalente e corresponde a aproximadamente 60% dos casos. É mais comum em pacientes de 55-60 anos e geralmente tem curso indolente. Caracteriza-se pela presença de manchas eritematosas que evoluem para placas palpáveis de bordas bem definidas. A imuno-histoquímica tipicamente apresenta CD4, CD3 e CD45RO positivo, enquanto o CD8 é negativo. É raro o fenótipo CD4 e CD8 duplo negativo e geralmente esse grupo de pacientes tem apresentação clínica atípica, com presença de lesões hipopigmentadas. O tratamento em estágios precoces da MF é dirigido. Entre as opções, estão os corticoides tópicos, quimioterapia, radioterapia e fototerapia com UV-B e psoraleno UV-A. Os tratamentos mais agressivos são reservados para quadros avançados e refratários e consistem em interferon-alfa, metotrexato, retinóides e quimioterapia. O prognóstico depende de vários fatores, como extensão da doença na pele, tipo e presença de doença extracutânea. **Conclusão:** MF é o mais comum linfoma T cutâneo e, devido a manifestações clínicas variadas, pode mimetizar várias dermatoses. O imunofenótipo duplo negativo CD4 e CD8 é uma apresentação incomum e que não se relaciona com prognóstico.

234 MICOSE FUNGOIDE: DESAFIO DIAGNÓSTICO E BOA RESPOSTA À RADIOTERAPIA

Miranda LR^a, Batista ACC^a, Bezerra IC^a, Paula HI^a, Oliveira ACPE^a, Persch GP^a, Silva PRR^a, Sanches MDS^a, Xavier FD^{a,b}, Ferreira FSB^b

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relato de caso de micose fungoide com boa resposta à radioterapia. **Material e métodos:** Anamnese e consulta ao prontuário médico do paciente e revisão bibliográfica. **Relato de caso:** Paciente VLT, 81 anos, sexo masculino, branco, com antecedentes de hipertensão arterial sistêmica. Havia 6 anos, notou a presença placa que evoluiu para úlcera na planta do pé com fissuras e descamação, que lhe causavam dor e prurido. Essa lesão afetava diretamente a deambulação do paciente e as atividades de vida diária. Tal condição o levou a procurar acompanhamento com diferentes dermatologistas do Distrito Federal e do Rio de Janeiro, onde recebeu o diagnóstico de psoríase, dermatite de contato, entre outros. Usou corticoide tópico, fototerapia e acitretina com melhora temporária e parcial das lesões, que motivaram a feitura de múltiplas biópsias. Em 18/02/2019, após a feitura de biópsia incisional com oncodermatologista, o diagnóstico de micose fungoide foi possível. O estadiamento revelou a presença de doença estágio IIB. A opção terapêutica com radioterapia conformacional 3D-12 Gy nas lesões cutâneas gerou remissão da doença, com recuperação plena do paciente. **Discussão:** Micose fungoide é um linfoma não Hodgkin de células T maduras com apresentação cutânea e tem uma prevalência de 4% dos linfomas não Hodgkin. As manifestações iniciais são manchas e placas eritematosas ou nódulos tumorais pruriginosos e dolorosos, que podem formar úlceras e facilitar infecções. Tardiamente, o tumor pode acometer a medula óssea e vísceras, com pior prognóstico. Mesmo que seja o mais comum entre os linfomas cutâneos de células T, sua baixa prevalência, as lesões iniciais pouco características e biópsias inconclusivas atrasam em demasia o diagnóstico correto, prejudicando bastante a qualidade de vida dos pacientes. Como mostrado no presente relato, o devido tratamento com radioterapia foi capaz de regredir a lesão de maneira a permitir ao paciente deambular sem dor ou desconforto. Contudo, até se obter o diagnóstico correto, a vida diária dele estava muito prejudicada. De acordo com a literatura, leva-se cerca de uma década para diagnosticar a MF desde o aparecimento das primeiras lesões. A radioterapia é uma opção para o tratamento das lesões cutâneas, porém a baixa disponibilidade

desse método em alguns centros é um problema. **Conclusão:** Por se tratar de doença de desconhecimento da população e da classe médica, pacientes são mais bem assistidos quando avaliados por médicos com experiência em tumores dermatológicos em centro especializados. A radioterapia foi determinante para a melhora das lesões do paciente.

235 MORTALITY AND TRANSFORMATION RISK-FACTORS IN HEPATITIS C NEGATIVE SPLENIC MARGINAL ZONE LYMPHOMA

Calvante JN, Purini MC, Paes RAP, Caçado RD, Brasil SAB

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Splenic marginal zone lymphoma (SMZL) is a chronic B-cell lymphoproliferative disorder which comprises less than 2% of lymphoid neoplasms, with a 10-year median overall survival. It affects middle-aged patients and is frequently associated with HCV virus. However, this association and its epidemiology varies among varied population cohorts. Nevertheless, there are rare studies done on HCV-negative patients. **Objective:** Evaluate SMZL in HCV negative patients in a cohort population at Santa Casa de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil, and define mortality-risk factors and transformation-risk factors in this cohort. **Materials and methods:** Retrospective and descriptive study on HCV-negative SMZL patients followed at Santa Casa de Sao Paulo between January 2005 and December 2015. We evaluated the patients according to clinical and laboratory analyses. Transformation was defined only after the pathology study confirmation. Treatment options were divided into splenectomy and chemo-immunotherapy. **Results:** We evaluated 23 patients with HCV-negative SMZL. Median follow-up was 74.4 months. We observed a 60-year median age and a 0.8:1.0 male to female ratio. All patients presented Ann Arbor stage IV at diagnosis and 43.5% presented B symptoms. Median LDH was 641 U/L and transformation to aggressive lymphoma occurred in 26% of the patients. Transformation was positively related to LDH higher than 720 U/L (1.5 times higher than the maximum laboratory value) ($p = 0.047$). When we used this value in MALT-IPI as a different LDH cut-off (modified MALT-IPI) and it resulted in a value equal or higher than 2, modified MALT-IPI was also positively related to transformation ($p = 0.012$). Mortality was related to B-symptoms present at diagnosis ($p = 0.023$). All 23 patients received treatment, and the most common was splenectomy (65.21%). The average overall survival was 97 months. **Conclusion:** SMZL has an indolent course, but a subset of cases presents a more aggressive course. We found as adverse factors for an unfavorable course: presence of systemic symptoms, LDH higher than 720 U/L and modified MALT-IPI equal to or higher than 2.

236 OSTEOMIELITE POR NECROSE DE QUADRIL EM PACIENTE COM LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B (LDGC-B) E TRAÇO FALCIFORME

Wieselberg SB, Soares GL, Mourão MLD, Prescendo FR, Ferreira LAD

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

Introdução: O LDGC-B *double expressor* é um subtipo de linfoma não Hodgkin (LNH) caracterizado pela superexpressão proteica dos genes *c-Myc* e *BCL-2*, seu tratamento de escolha DA-EPOCH R, protocolo que contém a doxorubicina. Esse quimioterápico tem ação citotóxica e produz espécies altamente oxidativas do radical livre hidroxila, as quais favorecem um cenário de estresse oxidativo. Portadores do traço falciforme podem sofrer crises falcêmicas em situações de acidose e hipóxia muito intensas e também diante de um quadro oxidativo. O traço falciforme corresponde à herança dos genes *S* e *A*, clinicamente distinto da anemia falciforme propriamente dita. A falcização pode ocasionar fenômenos vaso-oclusivos, com comprometimento osteoarticular. Na vigência de infarto e necrose óssea, há maior suscetibilidade a infecções, incluindo a osteomielite. **Objetivos:** Avaliar o impacto do traço falciforme durante o tratamento quimioterápico associado a um quadro de osteomielite por necrose de quadril. **Metodologia:** Relato de um caso e revisão não sistemática da literatura. **Relato de caso:** Paciente masculino, 55 anos, natural da Bahia, com queixas de fraqueza, febre e sudorese noturna. Verificou-se perda de 20 kg e linfadenomegalia cervical importante. Em biópsia de linfonodo cervical, encontrou-se padrão sugestivo de LDGC-B, confirmou status *double expressor*. Iniciou-se quimioterapia com protocolo DA-EPOCH R. Após 4 dias do segundo ciclo, retornou ao serviço

com febre e dor importante próximo à articulação coxofemoral esquerda. Constataram-se dor à manipulação local, hiperemia e rubor. Em RNM, abscesso próximo à articulação com sinais de comprometimento ósseo. O abscesso foi drenado e foi iniciada analgesia intensiva e antibioticoterapia de amplo espectro frente à suspeita de osteomielite. Durante esse período, interrompeu-se a quimioterapia. Solicitou-se eletroforese de hemoglobina, a qual evidenciou HbS de 15,4%, quadro de traço falciforme. Optou-se por uma conduta transfusional menos restritiva, com manutenção de Hb acima de 10 mg/dL. O paciente foi submetido ao 3º ciclo durante a internação e recebeu alta, atualmente sem eventos ambulatoriais ou sinais de recidiva. **Discussão:** Apesar de o traço falciforme ser considerado uma condição benigna, o uso de quimioterápicos pode deflagrar falcização pelo estresse oxidativo em pacientes nessa condição. As repercussões vaso-oclusivas falcêmicas somadas à imunossupressão inerente à quimioterapia contribuíram para o comprometimento osteomuscular. A consequente necrose óssea aumenta a suscetibilidade à invasão do tecido ósseo por agentes microbianos, sem a presença de uma porta, a qual resultou na osteomielite descrita após quatro dias do primeiro ciclo de R-CHOP para tratamento do DLBCL. **Conclusão:** Esse caso ilustra uma possível necessidade de investigação prévia da presença da hemoglobina S em situações de grande estresse oxidativo.

237 PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA PARA CÁLCULO DO VOLUME METABÓLICO TUMORAL TOTAL EM UMA COORTE DE PACIENTES COM LINFOMA NÃO HODGKIN PRIMÁRIO DO MADIASTINO

Feres CCP, Neto GCC, Teixeira LLC, Hamerschlak N, Brisolla HRGB, Kerbauy MN, Helman R, Campelo DHC, Perini G

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução e objetivo: O uso do PET-CT como ferramenta diagnóstica e de decisão terapêutica por meio da avaliação da SUV tumoral e dos critérios de Deauville é bem estabelecido nos linfomas. O volume metabólico tumoral total (TMTV) é um método recente e promissor de avaliação da carga tumoral e de seu impacto prognóstico. Com o intuito de iniciar a avaliação de TMTV em pacientes com linfoma, iniciamos um estudo de padronização da técnica de aferição do TMTV em pacientes com linfoma primário do mediastino (LBPM) no Hospital Israelita Albert Einstein. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, que avaliou o TMTV de pacientes adultos com LBPM entre 2012 até abril de 2019. A medida do TMTV foi feita no PET CT inicial por um software 3D semiautomático e a delimitação do volume de interesse (VOI) tumoral foi feita por 3 profissionais, 2 hematologistas e 1 médico nuclear. Duas técnicas foram usadas para aferição do TMTV, a primeira com captação das áreas tumorais com SUV $\geq 2,5$ e a segunda com captação das áreas tumorais com mais de 41% de captação da SUV máxima da lesão (SUV41%). Em pacientes com acometimento de lesões de mais de uma área nodal ou extranodais, o TMTV total foi obtido pelo valor da soma do MTV de cada região. **Resultados:** Treze pacientes com LBPM foram avaliados, 7 (54%) apresentavam massa bulky ao diagnóstico e o diâmetro tumoral mediano foi de 11 cm no maior eixo. A maioria dos pacientes (54%) apresentava estágio avançado ao diagnóstico, 5 com acometimento extranodal (38%). Os valores médios de TMTV foram de 228 cm³ (41,8-1.128) e 616 cm³ (73,3-2.392) com as técnicas de SUV 41% e SUV $\geq 2,5$, respectivamente. O TMTV dos pacientes que tiveram indicação de radioterapia no fim do tratamento foi superior ao dos pacientes que não foram submetidos a radioterapia. O valor do SUV máximo inicial não teve diferença quanto à indicação de radioterapia no fim do tratamento. **Discussão:** Os resultados da aferição do MTV deste estudo reforçam a precisão do método usado, uma vez que os valores obtidos foram muito semelhantes aos encontrados na literatura. O estudo feito por Luca Ceriani calculou o MTV de 103 pacientes com LBPM e os valores médios foram: 220 cm³ e 616 cm³, com as técnicas de SUV 41% e SUV $\geq 2,5$, respectivamente. Nossos resultados também favorecem a hipótese de que o MTV obtido pela técnica da SUV 41% é subestimado e corresponde a um terço do valor da técnica que usa a SUV $\geq 2,5$. O fato de termos 10 (77%) pacientes com massa bulky (> 10 cm) pode ter colaborado para essa diferença de resultados entre os métodos, dada a heterogeneidade de captação da lesão. O valor do MTV no momento do diagnóstico sugere ter impacto na indicação de radioterapia no fim do tratamento quimioterápico, porém é necessário um número maior de pacientes para confirmação do resultado. **Conclusão:** Conforme demonstrado nesse estudo, é possível inferir uma boa qualidade metodoló-

gica das aferições do TMTV com as técnicas aplicadas com a SUV 41% e a SUV $\geq 2,5$. O cálculo do TMTV é uma técnica promissora para a definição prognóstica dos pacientes com linfoma, pode ser uma ferramenta importante no auxílio de decisão terapêutica. No entanto, um número maior de pacientes é necessário para validação prognóstica.

238 PANORAMA DO DIAGNÓSTICO DE LINFOMAS NOS PACIENTES DO SUS: ANÁLISE DE DADOS ABERTOS PARA O PLANEJAMENTO ESTRATÉGICO DA SAÚDE

Martins DP^a, Netto NFC^a, Melo N^a, Loggetto SR^a, Liberal MMC^b

^a Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), São Paulo, SP, Brasil

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

Introdução: Conhecer o panorama do diagnóstico de linfomas nos pacientes tratados no Sistema Único de Saúde (SUS) nos últimos 10 anos é um desafio para o planejamento estratégico da saúde. O diagnóstico precoce (estádios I e II) é fator de bom prognóstico, ao passo que a doença avançada (estádios III e IV) é de pior prognóstico. O diagnóstico precoce é uma valiosa ferramenta para o controle da doença e para possibilitar melhores desfechos. **Objetivo:** Caracterizar a população brasileira diagnosticada com linfoma e tratada no SUS entre 2008 a 2017 em relação a estadiamento ao diagnóstico de acordo com o CID-10, sexo e residência e mortalidade. **Material e métodos:** Estudo descritivo, retrospectivo, longitudinal, baseado em dados secundários do DataSUS (SIA/SUS e SIM/SUS) obtidos de pacientes diagnosticados com CID-10 C81-85. **Resultados:** Foram identificados 70.850 casos de linfomas entre 2008 e 2017, 55% no sexo masculino, mediana de 55 anos, 27% dos casos foram linfoma de Hodgkin (LH). O LH predominou na população mais jovem (idade mediana 28 anos). Entre os linfomas não Hodgkin (LNH), os mais frequentes foram LNH difuso de grandes células B (55%), LNH folicular (9%), LNH de outros tipos e tipo NE (5%) e LNH de células T cutâneas e periféricas (4%). A maioria dos pacientes (56%) fez o tratamento fora do município de residência e apenas 3% fora do estado de residência. O estado de São Paulo concentrou 25% dos pacientes, seguido por Minas Gerais (11%) e Rio Grande do Sul (10%). O início do tratamento após a confirmação diagnóstica ocorreu em até 30 dias para 51% dos pacientes, 22% entre 30 e 60 dias e 27% após 60 dias. Ocorreram 45.601 óbitos por linfoma no período analisado (12% LH e 88% LNH), mediana de 63 anos e mais comum no sexo masculino (55%). Considerando todos os pacientes, em 15.976 (23%) os registros de estadiamento estavam inadequados. Portanto, para esta análise foram considerados os 54.874 registros válidos. Mais da metade dos pacientes (58%) foi diagnosticada com doença avançada, com diagnóstico mais tardio em 60% dos homens e 57% das mulheres. Mais pacientes com LNH foram considerados com estádios III e IV (62%) em comparação com o LH (49%). LNH de outros tipos e tipos NE foi o subtipo com diagnóstico e início de tratamento mais tardios e mortalidade superior aos demais. **Discussão:** Os achados confirmam a hipótese de que o diagnóstico dos pacientes com linfoma no Brasil atendidos pelo SUS entre 2008 e 2017 foi tardio, o que pode interferir na alta taxa de mortalidade. O diagnóstico foi mais frequente e tardio nos homens, o que reforça a necessidade de campanhas de promoção da saúde e prevenção do câncer direcionadas ao público masculino. A capacitação para o diagnóstico deve ser intensificada, com especial atenção ao LNH, cujo diagnóstico foi mais tardio, bem como estabelecer metas para antecipar o início do tratamento. **Conclusão:** O diagnóstico dos linfomas acontece de forma tardia no Brasil, quando a doença já está em estádios avançados e com pior prognóstico. É urgente que medidas efetivas sejam tomadas para antecipar o diagnóstico e o início do tratamento dos linfomas, visto que esse é um aspecto importante para o controle do câncer, além das medidas de prevenção.

239 PÃO, O VILÃO: RELATO DE CASO DE LINFOMA T ASSOCIADO A ENTEROPATIA (EATL) COM ENVOLVIMENTO PULMONAR E DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM PACIENTE COM DOENÇA CELÍACA

Rigo SR, Portich JP, Silva JPMD, Weber CS, Catelli DH, Ribeiro AS, Santos EDD, Ribeiro TCM, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O linfoma T associado a enteropatia (EATL) é um tipo raro de linfoma, fortemente associado à doença celíaca. Localização mais

comum é o jejuno proximal. Os pacientes apresentam frequentemente dor abdominal, podem ocorrer sintomas B. Metástases em pulmão, pele, tecidos moles e sistema nervoso central (SNC) são extremamente raras. O prognóstico é ruim e não há terapêutica bem estabelecida. O tratamento mais comum consiste em ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia com R-CHOP. **Objetivo:** Descrever um caso de paciente com EATL tratada no serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Relato de caso:** Paciente feminina, 58 anos, com dor abdominal difusa e emagrecimento de 5 kg em 3 meses, com pioria álgica na última semana, associada a náuseas e vômitos. Ex-tabagista, histórico de depressão e anemia ferropriva. Na admissão apresentava suboclusão intestinal em jejuno. Submetida a laparotomia, que demonstrou lesão ulcerada perfurada na região, infiltração de cólon e parede abdominal. Procedida enterectomia, colectomia parcial esquerda, colostomia em dupla-boca, ressecção peritônio parietal e músculo transversos. Anatomopatológico demonstrou infiltrado linfomononuclear transmural de intestino delgado e grosso. Imuno-histoquímica com infiltrado de células T CD4 com alto índice proliferativo, além de focos de infiltração com destruição da parede do vaso e em mucosa com moderada atrofia vilositária, compatíveis com EATL. Endoscopia digestiva alta evidenciou mucosa duodenal com pregas serrilhadas, padrão em mosaico e atrofia de vilosidades e biópsia com duodenite crônica, acentuada atrofia de vilosidades e linfocitose intraepitelial, compatível com doença celíaca. PET-CT com múltiplas imagens nodulares hipermetabólicas distribuídas difusamente nos pulmões, além de focos hipermetabólicos em pâncreas, rins, linfonodos mesentéricos e de cadeia ilíaca externa. Evoluiu na internação com insuficiência respiratória e necessidade de UTI. Iniciado CHOP por aspecto radiológico sugestivo de comprometimento pulmonar pela doença. Apresentou melhora clínica, completou os 3 ciclos subsequentes em regime ambulatorial. Necessitou de nova internação para osteossíntese por fratura do colo fêmur esquerdo após queda. Foi avaliada com tomografia de crânio por episódio de síncope, evidenciou múltiplas lesões hemorrágicas em parênquima encefálico, compatíveis com envolvimento do SNC. Por comprometimento do estado geral, seguiu tratamento paliativo com radioterapia local. **Discussão:** O presente caso é ilustrativo por exemplificar o comportamento do EATL. Trata-se de uma paciente que desconhecia o diagnóstico de doença celíaca. Em 10% a 58% dos pacientes o diagnóstico do EATL é afeito concomitantemente ao diagnóstico de celíaca. A apresentação clínica de dor abdominal, emagrecimento e oclusão intestinal aguda com necessidade cirúrgica foi compatível com a literatura. Os fatores que conferem um prognóstico reservado e diferenciam este caso são a presença do comprometimento pulmonar e do SNC, ambos raros. **Conclusão:** O EATL é um linfoma raro e sem terapêutica consolidada. Por associação com doença celíaca, consideramos prevenível se o diagnóstico e o tratamento forem feitos de forma precoce. Trata-se de uma neoplasia grave que pode ter um acometimento difuso, conferindo alta morbimortalidade.

240 PÊNFIGO PARANEÓPLÁSICO EM PACIENTE COM DIAGNÓSTICO DE LINFOMA NÃO HODGKIN: RELATO DE CASO

Blunck SS, Gonçalves NN, Serejo MN, Cardoso MS, Brito FDN, Miranda CCA

Casa de Saúde Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As síndromes paraneoplásicas (SPN) são distúrbios hormonais, neurológicos e hematológicos ou desequilíbrios clínicos e bioquímicos associados com a presença de neoplasias. Afetam cerca de 8% dos pacientes e alguns casos podem ser manifestados antes do diagnóstico do tumor. O caso relatado refere-se a SPN dermatológica – pênfigo paraneoplásico, em paciente com diagnóstico de doença linfoproliferativa. **Relato de caso:** Paciente masculino, 61 anos, pardo, procedente de São Paulo, previamente hígido, iniciou dor abdominal com predomínio em hipocôndrio direito, associada a perda ponderal, com 4 meses de evolução. Foi submetido a tomografia abdominal que evidenciou linfonodomegalias retroperitoneais e ilíacas; a maior de 3,7 x 9,6 cm. Em biópsia de linfonodo inguinal direito, apresentou positividade para BCL-2, CD10 e CD20, Ki67 20%; consistente com linfoma não Hodgkin folicular grau III. Apresentava estágio IIIIXA e Índice Prognóstico Internacional (FLIPI) III. Antes de iniciar tratamento do linfoma, evoluiu com odinofagia, lesões orais ulceradas, do-

lorosas e com fundo hemorrágico e lesões bolhosas de aproximadamente 2 cm, indolores e não pruriginosas em membros superiores, inferiores e tronco. Anatomopatológico de lesão de pele revelou pênfigo. Iniciado tratamento para o linfoma com protocolo R-CHOP associado a corticoterapia. **Discussão:** O pênfigo paraneoplásico (PPN) é uma doença autoimune rara. As neoplasias mais frequentemente associadas são as hematologias linfoproliferativas, por exemplo, linfoma de células B e leucemia linfocítica crônica. Acredita-se que as lesões são causadas por uma resposta autoimune gerada por anticorpos aos antígenos do tumor que reagem de forma cruzada aos antígenos epiteliais. Tipicamente, os primeiros sintomas incluem erosões orais dolorosas graves, frequentemente hemorrágicas, que podem envolver a orofaringe e a língua. As lesões são polimórficas. Esses achados podem ser acompanhados pelo sinal positivo de Nikolsky. Lesões cutâneas geralmente aparecem após o início das lesões da mucosa e podem envolver qualquer local, a região superior do corpo é a mais frequentemente envolvida. Alguns pacientes apresentam complicações respiratórias, como bronquiolite obliterante, com risco potencial de insuficiência respiratória. A PPN está associada a alta taxa de mortalidade secundária a sepse, sangramento e insuficiência respiratória. No caso em questão, o paciente apresentou inicialmente úlceras orais, seguida de lesões bolhosas de pele, não ocorreu envolvimento do trato respiratório ou mesmo quadro séptico. Não há consenso quanto aos critérios diagnósticos. O primeiro critério foi feito por Anhalt et al. e incluía: 1) aspecto clínico característico e histopatológico e 2) detecção de autoanticorpos circulantes ligados a tecidos via imunofluorescência direta, imunofluorescência indireta e estudos de imunoprecipitação. O tratamento de PPN é desafiador. Acredita-se que reduzir a carga tumoral não leva ao controle da doença. O tratamento mais usado é o corticosteroide sistêmico, mas com muitos pacientes não mostram uma boa resposta, comumente associam-se outros imunossuppressores. As lesões cutâneas melhoram geralmente após o tratamento, mas a mucosite é frequentemente refratária. **Conclusão:** O paciente relatado foi tratado com corticoterapia e início de quimioterapia. Apresentou melhora rápida das lesões de pele e mais lenta em região oral.

241 PLASMABLASTIC LYMPHOMA: 15-YEAR EXPERIENCE AT SANTA CASA DE SÃO PAULO

Barbosa MHF, Purini MC, Paes RAP, Cançado RD, Brasil SAB

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introduction: Plasmablastic lymphoma was described about 30 years ago as being highly associated with HIV and frequently with extranodal involvement, with highly aggressive behavior and bad survival rates. Since then, there has been a lack of knowledge about its diagnostic, prognostic, and therapeutic aspects, making it a challenge to the hematologist-oncologists. **Objectives:** To evaluate clinical, epidemiological, and therapeutic response and survival rates of patients diagnosed with plasmablastic lymphoma at Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brazil. **Methods:** Retrospective analysis of plasmablastic lymphoma patients diagnosed between 1 January 2003 and 31 December 2017 at Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brazil. **Results:** Our sample comprised 12 patients: 7 men and 5 women; 6 HIV-positive and 6 HIV-negative patients with a 48.5-year median age. Nine patients presented Ann Arbor stage I or II at diagnosis. All of the patients presented with extranodal involvement and digestive tract involvement was the next most frequent affliction. Half of them had B symptoms and all patients presented an IPI/NCCN-IPI of low risk or low-intermediate risk. Concerning treatment, we used CHOP in 6 patients, EPOCH in another 6 and two-thirds had CNS intrathecal prophylaxis. Eight patients died and the mean overall survival was 23 months. Presence of B symptoms, Ann Arbor higher than I, digestive tract commitment, LDH above normal and Ki67 higher than 90% are related to a worse prognosis. **Conclusion:** Our plasmablastic lymphoma cohort showed a 23-month survival and poor response to current chemotherapy regimens. Neither IPI nor NCCN-IPI predicted patient overall survival and EPOCH was no better than CHOP for treatment. Plasmablastic lymphoma remains a challenging disease as for diagnosis and treatment. The absence of a definitive treatment and its highly aggressive behavior result in a disastrous survival rate, with a high relapse rate.

242 PREVALÊNCIA DE INTERNAÇÕES POR LINFOMAS NÃO HODGKIN NA BAHIA: ANÁLISE DE 2011 A 2018

Codeceira AVC, Reis GMD, Nunes IV, Silva MB, Oliveira JMC, Amarante CN, Santos JR, Puridade FCO, Miranda NBA

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

Objetivo: Descrever as internações hospitalares por linfoma não Hodgkin na Bahia, através da lista de morbidade do CID-10 (C83.3) de 2011 a 2018, quanto ao caráter da hospitalização, características sociodemográficas e mortalidade. **Material e métodos:** Estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, de análise quantitativa, cuja fonte de dados foi o Sistema de Morbidade Hospitalar (SIH-SUS) do Ministério da Saúde, tabulados em gráficos e tabelas no programa Microsoft Excel 2013. **Resultados:** Foram registradas 4.220 internações por LNH no estado da Bahia, com diminuição de 20,8% de 2011 até 2014, aumento de 26,4% de 2014 até 2017 e redução de 9,4% e valor médio por internamento de $Rid = "mce_marker".594,40$. O tempo médio de permanência das internações foi de 9,1 dias, com aumento de 5,8% no tempo analisado, enquanto a taxa de mortalidade foi de 12,82 óbitos/100 internações, com aumento de 59,56% e predominante no sexo masculino (61,7%) e em pessoas com mais de 50 anos (62,1%). Das internações, 57,7% ocorreram no sexo masculino e 49,8% na etnia parda. A faixa predominante foi entre 50 e 59 anos (15,3%), seguida de 60 a 69 (14,4%). Por fim, 69,7% das internações tinham o caráter de urgência/emergência. **Discussão:** Mesmo com uma pequena redução na incidência, o LNH se configura uma enfermidade relevante para o público entre 50 e 69 anos, já que a neoplasia linfocitária em questão, comumente, aumenta sua incidência conforme o avanço da idade. A alta prevalência em pessoas pardas não se configura como fora do normal, por conta da constituição étnica majoritária do país e, principalmente, do estado da Bahia. Por fim, o fato de maior parte dos internamentos ter caráter de urgência denuncia o diagnóstico tardio, o que pode estar relacionado com a elevada taxa de mortalidade. **Conclusão:** Como toda neoplasia, o diagnóstico precoce se faz fundamental, por isso é de suma importância a feitura de ações elucidativas na atenção base. Isso pode ser feito por meio de protocolos de prescrição exames de imagem e laboratoriais programados de maneira sistemática para os indivíduos presentes na faixa de risco.

243 REGISTRO BRASILEIRO DE LINFOMAS DE CÉLULAS-T PERIFÉRICAS: COMO ESTAMOS?

Chiattonne CS^a, Delamain MT^b, Miranda ECM^b, Zing N^c, Ribeiro GN^d, Cunha Junior AD^e, Carneiro TX^f, Vandenberg AVS^g, Brasil SAB^g, Castro NS^h, Souto Filho JTDⁱ, Lyrio R^j, Gaiolla R^k, Hallack-Neto A^m, Nabhan Sⁿ, Mo SKG^a, Schaffel R^o, Rabelo YS^p, Silveira T^q, Hamerschlag N^r, Cecyn KZ^s, Souza CA^b

^a Hospital Samaritano de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

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

^c Hospital Prevent Senior, São Paulo, SP, Brasil

^d Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^e União Oeste Paranaense de Estudos e Combate ao Câncer (UOPECCAN), Cascavel, PR, Brasil

^f Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brasil

^g Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil

^h Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

ⁱ Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

^j Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^k Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

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

ⁿ Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

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

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

^q AC Camargo Câncer Center, São Paulo, SP, Brasil

^r Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

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

Introdução: Os linfomas de células-T periféricas (LCTP) são raros e biologicamente heterogêneos. Os tratamentos disponíveis ainda são limi-

tados, apesar de novas modalidades terapêuticas. No Brasil, em 2018, o Instituto Nacional do Câncer estimou 10.180 novos casos entre todos os tipos de linfoma não Hodgkin e, desses, um pouco mais de 1.200 seria de células-T. O Projeto T-cell Brasil é o primeiro estudo colaborativo que planeja coletar dados ambispectivos com diagnóstico de LCTP de janeiro de 2015 a abril de 2020 a fim de entender as peculiaridades dessa doença e sua distribuição no Brasil. Em julho de 2019 o registro contemplou 133 casos em 18 centros, 14 na região Sudeste, dois na Sul, um na Norte e um na Centro-Oeste; 12 centros aprovaram sua participação na Plataforma Brasil recentemente e ainda não incluíram casos; 16 centros ainda aguardam o processo de aprovação. **Resultados:** Dos 133 registrados, 128 foram analisados; quatro tinham dados incompletos e um não era LCTP. A mediana foi de 56 anos (19-93); 55% do sexo masculino; o tipo histológico: 54 PTCL NOS (um PTCL não classificável); 21 anaplásico ALK⁻; 15 angioimunoblástico; 15 ATL; 12 T/NK nasal/tipo nasal; sete anaplásico ALK⁺; dois hepatoesplênico; um subcutâneo, tipo paniculite, e um associado a enteropatia; 65% tinham estágio III/IV; 52% apresentavam sintomas B; 67% tiveram envolvimento de linfonodos, 48% extranodal e 3% SNC. Houve 36 mortes, em 23 (65%) a causa foi linfoma; 13 infecção, com um caso em remissão completa; 11 casos progrediram, nove após 1ª linha de tratamento. Com uma mediana de seguimento de 10 meses (0,1-43), a sobrevida global em 24 meses por tipo histológico foi de 100% para ALK⁺; 65% T/NK nasal/tipo nasal; 61% ALK⁻; 42% PTCL NOS e 24% angioimunoblástico. **Discussão:** O registro tem muitos desafios para serem superados. No entanto, o principal está relacionado a assuntos regulatórios nas diferentes regiões brasileiras. **Conclusão:** Como resultado paralelo ao registro, a troca de experiência e conhecimentos, acrescida da rede educacional que tem se formado, certamente resultará em diagnóstico mais preciso e melhor prognóstico desses linfomas no Brasil.

244 RELAÇÃO HIV E LINFOMA NÃO HODGKIN

Oliveira BC, Rosa DC, Garcia JRS, Souza IS, Saraiva TES, Freitas ACMS, Nasralla FD

Universidade Feevale, Nova Hamburgo, RS, Brasil

Introdução: A epidemia da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um fenômeno global. A característica mais marcante da infecção por HIV é a depleção seletiva de linfócitos T CD4+, que reduz a imunidade do hospedeiro. É sabido que pessoas com HIV têm maior predisposição a infecções oportunistas, porém a condição também predis põe a complicações oncológicas. Desde as primeiras descrições sobre a síndrome da imunodeficiência humana (Aids), já eram relatada a associação com o maior risco de desenvolvimento de neoplasias, principalmente linfomas. Os linfomas não Hodgkin são doenças malignas clonais que resultam de mutações na célula linfóide progenitora. A célula maligna tem fenótipo de célula B, T ou NK (*natural killer*). **Objetivo:** Avaliar a relação do HIV com a incidência de linfomas. **Material e métodos:** Fez-se uma revisão bibliográfica nas plataformas Pubmed, Scielo, Science Direct e Medline em artigos publicados de 2013 a 2019. **Resultados:** A análise demonstrou que o risco aumentado de desenvolvimento do linfoma não Hodgkin nos pacientes infectados pelo HIV está diretamente relacionado à imunossupressão crônica, é mais frequente nos pacientes com contagem de CD4 menor do que 50/mm³. Linfoma difuso de grandes células B, linfoma primário do sistema nervoso central, linfoma linfoplasmocítico e linfoma de Burkitt são considerados relacionados diretamente com o HIV. **Discussão:** Antes da introdução do tratamento combinado com a terapia antirretroviral, o risco de desenvolvimento de linfoma não Hodgkin era 60 a 200 vezes maior em pacientes HIV positivos do que na população em geral. Com a introdução da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) em soropositivos, houve aumento na sobrevida do paciente, uma vez que há o maior controle da infecção e, consequentemente, melhora da imunidade. Estudos demonstraram redução na incidência de linfomas após uso da terapia HAART. Em um dos estudos, foi relatada a redução de 70% na mortalidade por linfoma não Hodgkin com o tratamento antirretroviral. **Conclusão:** É estabelecida e clara a relação entre a incidência de linfomas, principalmente o não Hodgkin, em pacientes HIV positivos. O tratamento correto com os antirretrovirais se mostrou imprescindível, uma vez que impede a evolução da doença e, consequentemente, a ocorrência de infecções oportunistas e possíveis neoplasias como o linfoma.

245 RELATO DE CASO DE LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO LEUCEMIZADO COM ENVOLVIMENTO DE LÍNGUA

Ribeiro AS, Portich JP, Catelli DH, Silva JPMD, Rigo SR, Santos EDD, Ribeiro TCM, Paz AA

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A leucemia/linfoma de células T adulto (ATL) é um tipo raro de neoplasia hematológica, tipicamente apresenta-se com linfonomegalias generalizadas, hepatoesplenomegalia, imunossupressão, hipercalemia e lesões cutâneas. A célula de origem é um linfócito CD4+ transformado através da infecção pelo HTLV-I. Trata-se de uma neoplasia rara, sobretudo em regiões não endêmicas. **Objetivo:** Descrever caso de paciente com ATL do serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. **Relato de caso:** Paciente masculino, 41 anos, apresentava eritema cutâneo, prurido e edema de face, além de febre vespertina havia 20 dias. Ao exame físico, com exantema morbiliforme entremeado por petéquias e púrpuras nos membros superiores, inferiores e tronco. Também apresentava lesões extensas ulceradas em língua. Apresentou episódio de gastroenterite aguda no início do quadro. Paciente hipertenso, diabético, ex-tabagista, uso de maconha e cocaína prévios. Procurou diversos atendimentos em UPA, com melhora parcial dos sintomas após início de antialérgico. Internou no HCPA para investigação diagnóstica, quando desenvolveu leucocitose com linfocitose extrema. Imunofenotipagem do sangue periférico evidenciou 79,3% células linfoides T (CD3+CD2+) maduras (CD45+forte) auxiliares helper (CD4+/CD8-) com receptores T alfa/beta. Falta de expressão CD7 e CD26 juntamente com expressão de CD25 compatível com linfoma/leucemia de células T do adulto. Biópsia de pele evidenciou infiltrado linfoplasmocitário perivascular denso com figuras de mitose e atipias focais. Biópsia de língua também evidenciou aspecto compatível com infiltração leucêmica. Também feita biópsia de linfonodo inguinal, com IHQ compatível com o diagnóstico. Após feitura de sorologia para HTLV reagente, pelas características clínicas e laboratoriais, foi feito o diagnóstico de leucemia/linfoma de células T do adulto. Paciente com provável contaminação vertical pelo HTLV, visto histórico de mãe e irmã com diagnóstico de paraparesia espástica tropical associada ao HTLV. Iniciou tratamento direcionado para o HTLV com zidovudina, além de quimioterapia com protocolo DA-EPOCH, fez dois ciclos. Apresentou melhora significativa das lesões cutâneas e contagens. Devido à queixa de disfagia persistente, foi feita endoscopia digestiva alta, que evidenciou úlcera gástrica, também biopsiada, com histologia compatível com a linfoproliferação do paciente. Entretanto, evoluiu com choque hemorrágico com necessidade de internação em CTI, ventilação mecânica e vasopressor. Posteriormente, desenvolveu nova sepse pulmonar; estava em uso de tratamento antimicrobiano bacteriano, viral e fúngico amplo, além de suporte hemodinâmico, ventilatório e terapia de substituição renal, porém refratário às medidas instituídas; culminou em óbito. **Discussão:** A inovação deste caso clínico consiste no achado de HTLV em uma região não endêmica do país e, ainda, com transmissão vertical. O quadro clínico é compatível com a literatura, com lesões cutâneas, adenomegalias e hipercalemia. O trato gastrointestinal é um dos locais possíveis de acometimento extranodal. No entanto, chama atenção o envolvimento da língua, achado extremamente raro. Persiste como uma neoplasia de prognóstico muito ruim, com complicadores adicionais a grave imunossupressão desenvolvida por tais pacientes.

246 RELATO DE CASO: LINFOMA DE ZONA MARGINAL DA DURA-MÁTER E ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Fonseca RF, Carvalho RRMS, Guilharde NMCDS, Nogueira YL, Barbosa MS, Nahas LC, Kluthcouski FSM, Tavares RS, Rabelo YS

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

Introdução: Linfomas durais são primários do sistema nervoso central (SNC), raros (2-6% das neoplasias intracranianas) e originam-se do canal medular, do sistema linfático ou do olho. São uma variedade agressiva extranodal dos linfomas não Hodgkin. Em geral, correlacionam-se à imunodepressão, como HIV/Aids e uso de drogas imunossupressoras. **Relato do caso:** Mulher, 49 anos, hipertensa, procurou o serviço de Neurocirurgia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás com queixa de cefaleia holocraniana, de forte intensidade, opressiva, com início havia 2 anos e piora nos últimos 20 dias, associada a

hemiparesia braquifacial à direita, alterações visuais (moscas volantes, amauroses transitórias de duração de 20 minutos), lipotímias e astenia. Relatou que um parente (primo) faleceu por "leucemia" aos 33 anos. A ressonância magnética de crânio (RMC) evidenciou intenso realce paquimeningeo frontoparietal bilateral, mais exuberante e espesso à esquerda, e formação cística de 3,0 x 2,8 cm com paredes finas, preenchida por material de mesma intensidade do líquido, em fossa posterior retrocerebelar, correspondeu a cisto aracnóide ou aprisionamento líquido. A biópsia de dura-máter constatou fragmento de tecido conjuntivo linfoplasmocitário difuso composto predominantemente por células linfoides pequenas e plasmóticas maduras, foram percebidas várias células grandes imunoblásticas e células monocitoides. A imuno-histoquímica (IHQ) revelou EMA/CD138/Kappa/MUM1 positivos em componente plasmocitário, CD20 positivo, Ki67 de 5-10% e outros marcadores negativos, favoreceu o diagnóstico de linfoma de zona marginal extranodal em meninge – imunofenótipo B (CD20+) – e diferenciação plasmocitária (CD138+; MUM1+), com restrição de cadeia leve (Kappa). Foi encaminhada à Hematologia, com tomografias computadorizadas de pescoço, tórax e abdômes normais, ecocardiograma dentro da normalidade e todas as sorologias negativas. A biópsia de medula óssea verificou discreta hiperplasia para a idade, sem evidências de infiltração clonal à IHQ. Optou-se por quimioterapia com CVP + MADIT (ciclofosfamida, vincristina e prednisona + metotrexato, citarabina e dexametasona). Após 5 ciclos, nova RMC evidenciou aumento do espessamento meníngeo em relação ao exame pré-tratamento, sugerindo atividade da doença. A paciente segue internada, em esquema com MADIT + rituximabe. **Discussão:** Trata-se de uma paciente jovem com doença rara que progrediu na vigência de tratamento, antecedente familiar de doença neoplásica hematológica. Linfomas durais apresentam-se com clínica variada, podendo ser ou não acompanhados de sintomas constitucionais. Trata-se de um diagnóstico raro, que se sustenta na imagem com acometimento meníngeo, biópsia e IHQ. O tratamento constitui-se um importante desafio, visto a doença se tratar de um caso raro na literatura e haver poucos casos relatados para melhor manejo. Discute-se a pertinência da introdução da radioterapia do SNC, bem como o tratamento com altas doses de metotrexato, o qual pode ser associado ao rituximabe. **Conclusão:** Linfomas durais são raros, porém devem ser considerados entre os diagnósticos diferenciais de tumores do SNC e sua investigação deve ser ampla e minuciosa. O hematologista deve ponderar sobre o tratamento, frente às condições orgânicas do paciente, saber que o rituximabe associado ao metotrexato constitui uma opção terapêutica. Vale ressaltar a dificuldade de estabelecer conduta terapêutica em doenças raras.

247 RELATO DE CASO: O USO DO 18F-FDG-PET/CT NO LINFOMA PRIMÁRIO ÓSSEO

Cardoso FR, Rodrigues MIC, Miranda TE, Stasiak CES, Félix RCM

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O linfoma primário de osso (LPO) é raro, o linfoma não Hodgkin (LNH) é mais comum do que o linfoma de Hodgkin. O subtipo difuso de grandes células B é mais frequente do que os outros subtipos de LNH. LPO pode se apresentar como monostótico ou polistótico monostótico, com predileção por ossos longos. As manifestações mais comuns costumam ser dor, massa palpável, fratura patológica, e sintomas "B" sistêmico (perda ponderal, febre, sudorese noturna). É mais prevalente em pacientes adultos do sexo masculino. LNH pode estar associado a envolvimento ósseo secundário, está associado a acometimento difuso, que não tem prevalência nem predileção por algum segmento ósseo específico e está associada a um pior prognóstico para o paciente. **Objetivo:** Informar e diagnosticar um caso raro de LPO por LNH difuso de grandes células B. **Material e métodos:** Relato de caso. **Relato de caso:** Paciente masculino de 29 anos, HIV positivo em uso de TARV, com história dor em joelho esquerdo após exercício e aumento progressivo de volume do joelho esquerdo. Fez radiografia, que mostrou lesão em terço proximal de tíbia esquerda. Foi feita punção por agulha, que evidenciou linfoma difuso de grandes células B, positividade para CD20, Bcl-6 e negativo para CD3, CD10, MUM1, Bcl-2. O perfil imunológico favorável subtipo de células B do centro germinativo. Foi solicitada biópsia de medula óssea (BMO) e 18F-FDG-PET/CT para complementar o estadiamento. **Resultados:** A BMO foi livre de neoplasia e o 18F-FDG-PET/CT evidenciou hipermetabolismo glicolítico em lesão mista que acomete terço proximal da tíbia e em linfonodos na ca-

deias ilíacas externas e ilíacas comuns. Optou-se pela terapia combinada de quimioterapia e radioterapia. **Discussão:** O classificação e o estadiamento do LPO ou da metástase óssea de LNH pelo *International Extranodal Lymphoma Study Group* (IELSG) e o prognóstico desse paciente classificado pelo *International Prognostic Index* (IPI) têm relação direta com a presença de acometimento nodal local e/ou a distância e número de seguimentos ósseos acometidos e a presença de doença em outros órgãos. Apesar de a ressonância magnética (RM) ser mais sensível para o diagnóstico de LPO, o 18F-FDG-PET/CT é uma ferramenta estatisticamente superior para estadiamento, seguimento e avaliação de resposta ao tratamento. O 18F-FDG-PET/CT ainda tem a capacidade de diferenciar tecido de fibrose e cicatrização de tecido neoplásico em osso, é um método muito sensível e acurado para confirmar o estado de remissão da doença, principalmente nos casos nos quais há discordância entre a suspeição clínica e os achados de RM. **Conclusão:** Relatamos este caso porque LPO associado HIV é muito raro na literatura mundial, com poucos casos descritos. Também para ressaltar que 18F-FDG-PET/CT é um valiosa ferramenta para diferenciar entre LPO e metástase de LNH, estabelecer um estadiamento mais fidedigno e um terapia mais acurada, mudar o prognóstico desses pacientes.

248 RESULTADOS EM LONGO PRAZO DO REGIME BFM ADAPTADO PARA TRATAMENTO DE LINFOMA LINFOBLÁSTICO EM ADULTOS – UMA COORTE UNICÊNTRICA

Maia ACA, Junior WFS, Velloso EDRP, Pereira J, Rego EM, Rocha V

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

Introdução: O linfoma linfoblástico (LL) é uma neoplasia agressiva que acomete mais frequentemente crianças e adultos jovens. A adoção de protocolos de tratamento pediátricos para leucemia linfoblástica aguda tem melhorado a taxa de resposta com aumento de sobrevida global (SG) em adultos. Devido à sua raridade, poucos estudos que avaliam especificamente essa população são encontrados, especialmente na América Latina. **Objetivo:** Analisar as características clínicas e o desfecho dos pacientes diagnosticados com LL e tratados com o protocolo BFM no nosso centro. **Métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com pacientes diagnosticados entre junho/2011 e setembro/2018 e tratados com protocolo BFM adaptado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Pacientes com mais de 20% de blastos na medula óssea (MO) e/ou sangue foram excluídos. O BFM adaptado tem modificações a partir do protocolo BFM 86 e foi administrado conforme publicado (Pinheiro et al., 2015). **Resultados:** Durante o período, 14 pacientes com LL foram tratados com BFM adaptado em nosso serviço. A grande maioria (78,5%, n = 11) era de origem T; 64% dos casos eram do sexo masculino (n = 9) e a mediana ao diagnóstico foi de 23,5 anos (17-46); 64% dos casos (n = 9) apresentavam estadiamento avançado (III-IV) e 9 pacientes (64%) apresentavam bulky; o mediastino foi o principal sítio de ocorrência (66% dos casos com bulky). O acometimento de MO ocorreu em 21% dos casos (n = 3) e em 1/14 casos a citologia oncológica do líquor resultou positiva. O tratamento com BFM resultou em taxa de resposta completa (RC) de 78,5%; 2 pacientes evoluíram a óbito antes da avaliação de resposta. A taxa de recaída foi de 18%, e entre os 6 pacientes que evoluíram a óbito a principal causa foi sepse durante o nadir, em 83,3% dos óbitos. Dos 14 pacientes estudados, 5 foram submetidos a radioterapia (RT); 3 receberam irradiação em lesão residual, 1 paciente ao diagnóstico e 1 paciente devido a acometimento de SNC. A SG em 4 anos foi de 50,8% (IC 95%, 28-92,2). **Discussão:** O LL corresponde a cerca de 2% dos linfomas não Hodgkin e cerca de 80% dos casos em adultos são de origem T. Assim como na literatura, houve predomínio do sexo masculino e a maioria dos pacientes foi diagnosticada em estadiamento avançado. O tratamento atual se baseia em esquemas quimioterápicos para LLA, associados a profilaxia para SNC e, em alguns serviços, a RDT mediastinal, visto que mediastino e SNC são alguns dos principais sítios de recaída da doença. De acordo com a literatura, protocolos baseados em CHOP apresentam taxas de RC de 53% a 79%; com esquemas baseados em protocolos para LLA, como o usado em nosso serviço, as taxas de RC são entre 77% e 100%. Em nosso estudo, 78,5% dos pacientes atingiram RC, taxa semelhante à encontrada na literatura. A principal causa de morte foi infecções durante o período de neutropenia, seja no tratamento de 1ª linha como no resgate. **Conclusão:** Poucos estudos foram feitos na população brasileira com LL para avaliação de suas características epidemiológicas em nosso meio, bem

como resposta aos tratamentos mais comumente usados. O uso do protocolo BFM adaptado é factível e se traduz em taxas de resposta razoáveis na realidade brasileira.

249 ROMBOENCEFALITE POR VARICELA-ZOSTER EM APRESENTAÇÃO SINCRÔNICA À RECIDIVA EM SNC DE LINFOMA DE CÉLULAS B PRIMÁRIO DE MEDIASTINO: UM RELATO DE CASO

Oliveira L, Barreto GC, Cysne DN, Coelho JM, Farias CLG, Bonardi RC, Abdo ANR, Lage LAPC, Pereira J, Rocha V

Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever o caso de paciente jovem no serviço de Onco-Hematologia do ICESP com quadro clínico e radiológico de difícil distinção entre progressão de doença neoplásica e infecção viral em sistema nervoso central e que, após investigação apropriada, demonstrou ser apresentação sincrônica de ambas as condições. **Relato de caso:** Paciente feminina, 26 anos, em acompanhamento por linfoma de células B primário de mediastino (LCBPM) desde setembro de 2017, com recaída em sistema nervoso central de caráter parenquimatoso após seis ciclos de R-DA-EPOCH e quatro ciclos de quimioterapia intratecal com metotrexato 12 mg e dexametasona 2 mg. Foi submetida à terapia de salvamento com M-IVAC e transplante autólogo no fim de setembro de 2018. Permaneceu em RC após auto-TCTH até março de 2019, quando, após quadro de síndrome gripal caracterizada por rash cutâneo vesículo-crosto em região de flanco esquerdo, iniciou com sintoma neurológico de ptose palpebral progressiva e síndrome do III nervo craniano completa. Após internação de urgência, apresentou em exame inicial de ressonância magnética (RNM) de crânio espessamento do tronco nervoso do III, V e VIII pares cranianos. Optou-se por iniciar de forma empírica com administração de aciclovir 10 mg/kg/dose 3x/dia EV, associado a 10 mg de dexametasona EV. Neurocirurgia contraindicou biópsia pela localização da lesão em tronco cerebral. No terceiro dia de internação obtivemos os resultados de citologia oncológica líquórica negativa e ausência de populações linfocitárias anômalas em citometria de fluxo. Pesquisa viral revelou por qPCR a presença do vírus da Varicela-Zoster. Feita avaliação em conjunto com equipe de neurologia clínica, confirmou que os aspectos clínicos e radiológicos poderiam ser compatíveis tanto com neoplasia quanto por infecção viral e que apenas a evolução clínica poderia fornecer o diagnóstico preciso. Paciente seguiu tratamento com aciclovir por 14 dias e após o término do esquema recebeu alta com retorno ambulatorial para repetição dos exames de imagem e análise líquórica. Entretanto, 15 dias após suspensão da corticoterapia, a paciente piorou dos sintomas neurológicos, evoluiu com ptose palpebral bilateral e hemiparesia à direita. Nova RM de crânio evidenciou pioria de todas as lesões prévias, especialmente a lesão da medula cervical, favorecendo fortemente possibilidade de nova recaída do LNH em SNC. Nesse momento a paciente optou por conduta paliativa e seu falecimento ocorreu no fim de abril/2019. **Discussão:** O LCBPM predomina em mulheres jovens e tem aspectos clínicos peculiares, com recidiva precoce, especialmente em SNC. No caso apresentado, discute-se a presença concomitante de infecção por VZV em SNC, provavelmente associada ao contexto de imunossupressão, e a dificuldade no diagnóstico diferencial entre ambas. **Conclusão:** Enfatizamos que frequentemente enfrentamos doenças neoplásicas graves, que usualmente usam terapias imunossupressoras. Dessa forma, infecções virais, bacterianas e fúngicas devem sempre fazer parte do escopo de diagnósticos diferenciais.

250 SÍNDROME DE LI-FRAUMENI: RELATO DE CASO

Nunes TA^a, Grattapaglia RPA^a, Carmo CB^a, Raab ATO^a, Rêgo DFB^a, Vieira GC^a, Costa PM^a, Moura JVM^a, Oliveira ILO^a, Nonino A^b

^a Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

^b Centro de Câncer de Brasília (Cettro), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A síndrome de Li-Fraumeni (SLF) é uma doença genética rara de herança autossômica dominante, capaz de predispor os portadores ao desenvolvimento de múltiplas neoplasias, com maior incidência em indivíduos abaixo dos 30 anos. É causada por uma mutação, predominantemente, no gene supressor de tumor p53, que tem o papel

de controlar o crescimento celular, através do reparo ao DNA e da apoptose celular. **Metodologia:** Foram pesquisados nas bases de dados PubMed, Scielo e BVS artigos relacionados à síndrome de Li-Fraumeni, com um retorno de quatro artigos, nos idiomas inglês e português, que datam dos últimos vinte anos. **Relato do caso:** SRNA, feminino, 80 anos, com diagnóstico de SLF, hipotireoidismo e diabetes mellitus. Tem antecedentes de câncer de mama (1985), mieloma múltiplo IgG Kappa (mar/2006), associado à anemia, tratado com auto-TMO em fev/2007. Apresentou insuficiência respiratória e pneumocistose pulmonar como complicações pós-transplante autólogo, com completa recuperação do quadro. Em nov/2007 foi detectado adenocarcinoma primário de pulmão, tratado por equipe de oncologia. Em mar/2008 apresentou osteonecrose de cabeça de fêmur e foi submetida a prótese total de quadril. Em mai/2012 iniciou quadro de náuseas e dores abdominais; a tomografia de abdome mostrou presença de adenomegalias e espessamento difuso de omento, mesentério e alças intestinais. Fez laparotomia exploradora em jun/2012, constatou tratar-se de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, com padrão *double hit*. Foi submetida a esquema quimioterápico intensivo com protocolo R-EPOCH. Apresentou recidiva em nov/2015, tratada com rituximabe, decitabina e lenalidomida. Obteve resposta completa confirmada por PET-CT em jul/2016. Encontra-se atualmente em bom estado geral, consciente, orientada, verbalizando. Deambula sem necessidade de auxílio. Eupneica, sinais vitais estáveis. Refere ingesta por via oral preservada, sem alteração no padrão alimentar. Diurese espontânea presente, sem alteração. Eliminação intestinal presente, padrão normal após introdução do tratamento com tiorfan. Nega náuseas, sangramentos, dores ou febre. **Discussão:** Mais comum nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, a SLF é uma síndrome hereditária autossômica dominante rara, caracterizada por mutações predominantemente no gene supressor de tumor p53, por uma predisposição genética a desenvolver diversas neoplasias primárias, como tumores cerebrais, tumores adrenocorticais, sarcomas de tecidos moles, carcinoma de mama, leucemias e linfomas, raramente múltiplas, apresentadas sobretudo em adultos jovens e crianças e por uma marcada ocorrência familiar. O entendimento da ação do gene da p53 na patogênese dessa síndrome é primordial, tendo em vista que as alterações genéticas nesse gene são frequentemente associadas a tumores malignos. Em relação às hemopatias malignas, como o mieloma múltiplo (MM) e o linfoma não Hodgkin (LNH), apresentadas pela paciente no presente caso, o achado genético da mutação no gene p53 é excepcionalmente mais frequente e com predomínio em doenças de curso desfavorável. **Conclusão:** Como demonstrado no caso relatado, a SLF mostra-se como uma condição genética rara, com múltiplas manifestações clínicas, dada a presença tanto de tumores sólidos quanto de neoplasias hematológicas, de modo que estudos com enfoque na patogênese e base genética da doença podem promover melhor abordagem e manejo do paciente portador.

251 SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON: UM EFEITO ADVERSO RARO E GRAVE APÓS USO DE BRENTUXIMABE VEDOTIN

Koury JCA

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

Introdução: Anticorpos (Ac) monoclonais podem causar reações adversas (RA) sistêmicas e cutâneas de hipersensibilidade ou imunológicas que variam entre formas leves, como pele seca, prurido, rash, pápulas, até apresentações mais graves como a síndrome de Steven-Johnson (SSJ) e a necrose epidérmica tóxica (NET). O Ac anti-CD30, brentuximabe vedotin (BV) está associado a reações cutâneas leves em até 31% dos pacientes tratados, bem como a formas graves como a SSJ em 0,1% dos casos. **Objetivo:** Descrever o quadro clínico de um paciente com LNH angioimunoblástico que foi tratado com BV em segunda linha e evoluiu com SSJ. **Material e métodos:** Revisão da literatura e do prontuário do paciente após consentimento da família. **Relato de caso:** JWF, sexo masculino, 62 anos, com diagnóstico de LNH angioimunoblástico IVBX em 05-15. Desde o diagnóstico havia intensa eosinofilia (9.923/mm³) no sangue periférico, além de prurido, que se resolveu após quimioterapia. Foi tratado com 6 ciclos de CHOP seguido de TMO autólogo em primeira remissão. Fez radioterapia na área de massa mediastinal bulky pós-TMO. Quatro meses após o TMO cursou com prurido, aumento do volume abdominal e retorno da eosinofilia. O PET-CT em junho-2016 mostrava nódulos hepáticos, esplenomegalia e linfonome-

galias intra-abdominais. A segunda linha de tratamento foi com BV 1,8 mg-kg a cada 3 semanas. No fim do 2º ciclo apresentou pequenas pápulas pruriginosas em tórax, foi medicado com antialérgico. Após a terceira infusão do BV, cursou com eritrodermia disseminada em tórax e abdome que evoluiu para pápulas, algumas vesículas e bolhas. Foi estabelecido o diagnóstico de SSJ-NET, o paciente foi internado e tratado com pulsoterapia (metilprednisolona). As lesões de pele progrediram para face, genitália, mãos e pés, com perda de pele (escore Scortten = 5), foi medicado com imunoglobulina e após com etarcepte. Evoluiu com quadro de seps grave e foi a óbito. A biópsia cutânea feita após início do quadro de NET evidenciou infiltração por linfócitos T. **Discussão:** O surgimento de rash eritematoso, prurido e eosinofilia após segundo ciclo de BV não foi entendido, a princípio, como RA cutânea porque o paciente já apresentava sintomas semelhantes relacionados à doença, de novo apenas pápulas no tórax. Ao fazer o terceiro ciclo e com pioria progressiva das lesões na pele, foi identificada a RA cutânea grave associada ao BV. O uso de terapia alvo anti-CD30 geralmente é bem tolerado, há relato de reações cutâneas leves e transitórias em 27% dos pacientes. Algumas situações podem resultar em RA mais graves, como exposição a radiação, uso concomitante de outras medicações, infecções, além de predisposição genética. A SSJ-NET é incomum e sua patogênese ainda não é totalmente clara, mas se acredita que seja imunomediada. São reações de hipersensibilidade à droga, na qual os linfócitos T citotóxicos têm um papel na fase inicial. O maior risco de apresentar SSJ ocorre durante os dois primeiros meses do tratamento, é importante descontinuar a medicação em uso para evitar amplificação do quadro. **Conclusão:** Com o desenvolvimento de novas drogas-alvo, é fundamental ficar alerta para reações adversas possíveis, inclusive as raras, a fim de poder evidenciar a relação causal de forma rápida para interrupção da terapia.

252 TRANSFORMAÇÃO HISTOLÓGICA DE LINFOMA FOLICULAR PRIMÁRIO DO DUODENO: REVISÃO DA LITERATURA E RELATO DE CASO

Rios IB^a, Oliveira ACPE^a, Caetano IPC^a, Sousa MC^a, Ferreira MF^a, Pacheco AVTMJ^a, Miranda LR^a, Sanches MDS^a, Xavier FD^{a,b}, Ferreira FSB^b

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar a transformação histológica do linfoma folicular primário do duodeno, suas particularidades e seu tratamento. **Material e métodos:** Anamnese e revisão bibliográfica da progressão do linfoma folicular primário do duodeno (LF-d) para linfoma difuso de células B (LDGCB). O banco de dados usado foi o Pubmed, com os termos “duodenal-type follicular lymphoma” e “histological transformation in duodenal-type follicular lymphoma”. **Relato de caso:** EHC, masculino, 46 anos, com diagnóstico de nevo melanocítico congênito gigante. Havia 12 anos teve diagnóstico de melanoma sobre esse nevo. Havia 2 anos, ao fazer endoscopia para investigação de dispepsia, foi evidenciado espessamento da mucosa do duodeno com múltiplas pequenas formações nodulares que foram biopsiadas e diagnosticadas como FL-d. Fez PET-scan, que evidenciou linfonodomegalia mesentérica hipermetabólica. A tumoração foi biopsiada por agulha grossa e diagnosticada como linfoma folicular em duas ocasiões diferentes. O paciente iniciou tratamento com rituximabe em monoterapia, apresentou remissão das lesões duodenais, porém houve crescimento da linfonodomegalia mesentérica. Iniciou obinutuzumabe, também em monoterapia, e manteve-se refratário com crescimento da tumoração. Fez a terceira biópsia dessa lesão e foi compatível com LDGCB transformado. Foi tratado com esquema R-EPOCH 6 ciclos e com radioterapia (RT) e atingiu remissão completa. **Discussão:** O LF-d é uma entidade nova e seu primeiro caso foi relatado em 1997. É um tipo de linfoma indolente e muito raro, representando 1%-3,6% dos linfomas não Hodgkin do trato gastrointestinal. Tem curso indolente e excelente prognóstico. No caso clínico relatado, evidenciou-se transformação histológica (TH) do LF-d para LDGCB. Essa transformação é pouco frequente e há descrição de 8 casos clínicos na literatura inglesa. Um fator particular do nosso caso é o estágio II2 (classificação de Lugano) do LF-d ao diagnóstico e o uso de monoterapia com rituximabe e, posteriormente, com obinutuzumabe. Em todos os outros casos relatados em que houve progressão do LF-d para LDGCB o estágio inicial no LF-d era I e a conduta clínica adotada foi a expectante. É difícil determinar a prevalência da TH do LF-d; esti-

ma-se que seja < 1%. Em relação ao prognóstico, seis dos oito casos relatados atingiram remissões completas com quimioterapia e um caso foi feito QT com radioterapia. Em nenhum dos casos descritos foi usado o R-EPOCH, como no nosso. **Conclusão:** A TH do LF-d para LDGCB é extremamente rara. É difícil determinar o prognóstico e a melhor conduta, porém esquemas quimioterápicos com imunoterapia com ou sem radioterapia de consolidação têm o potencial de induzir remissão completa, como neste caso clínico.

253 TROMBOCITOSE EM PACIENTE COM LINFOMA NÃO HODGKIN B INDOLENTE: RELATO DE CASO

Silva JBCB^a, Amaral LMD^b, Olavarria RC^b, Musa VS^b

^a Clínica Medeiros, Campinas, SP, Brasil

^b Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, SP, Brasil

Introdução: Trombocitose pode ser definida pela contagem de plaquetas superior a 500.000/mm³ e é classificada, de acordo com sua origem, em forma primária ou essencial (como ocorre nas neoplasias mieloproliferativas crônicas) e secundária ou reativa (nas infecções, doenças autoimunes e outras neoplasias, por exemplo). Assim, apresenta uma multiplicidade de etiologias, mostra-se um desafio diagnóstico e requer uma cuidadosa avaliação do histórico do paciente, condições mórbidas, parâmetros hematológicos e contagem de plaquetas no passado. Na trombocitose reativa (TR) a citocina inflamatória, interleucina-6 (IL-6), tem um papel importante na patogênese, assim como a proteína C-reativa (PCR), por serem importantes reagentes de fase aguda em quadros inflamatórios e neoplásicos. **Objetivo:** Relatar caso de paciente com antecedente familiar de neoplasia mieloproliferativa crônica e hemograma com presença de trombocitose cujo diagnóstico foi de linfoma não Hodgkin B indolente na medula óssea. **Material e métodos:** Foram usados dados do prontuário do paciente em ambulatório de hematologia de serviço privado na cidade de Campinas/SP e revisão de literatura. **Relato de caso:** MTRF, feminino, 69 anos, encaminhada para atendimento devido a plaquetose (510.000/mm³), já em uso de AAS 100 mg/dia, assintomática e com exame físico normal. Foi iniciada triagem com teste genético para mutação do gene JAK-2, resultado negativo, e biópsia de medula óssea, que se revelou discretamente hiperclular. Em seguimento, foi solicitada avaliação imuno-histoquímica, cujo quadro morfológico e perfil imuno-histoquímico foram compatíveis com infiltração linfomatosa por linfoma não Hodgkin de baixo grau histológico de imunofenótipo B. O cariótipo de medula óssea e o PET-CT resultaram normais. Imunofenotipagem da medula óssea identificou 8,2% de linfócitos B monoclonais na medula óssea, confirmando o diagnóstico de linfoma B indolente de acometimento apenas medular. **Discussão e conclusão:** Está de acordo com a literatura que trombocitose em pacientes com linfoma não Hodgkin representa uma pequena parcela de pacientes. No relato de caso, a história familiar de trombocitemia essencial (irmão) poderia induzir ao mesmo diagnóstico, porém após investigação constatou-se linfoma não Hodgkin B indolente na medula óssea e, portanto, trombocitose reativa. O fato de a paciente ser assintomática e TR geralmente não estar associada a complicações tromboembólicas e hemorrágicas e não requerer profilaxia antitrombótica fez com que não fosse adotado plano de intervenção inicialmente. Manteve-se seguimento com exames periódicos.

254 USO DE BRENTUXIMABE NO LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS T REFRATÁRIO – RELATO DE CASO

Matos PASBA, Filho VB, Santos MDD, Marcondes SS, Araújo MP, Silva CS

Hospital Universitário Cassiano Antonio de Moraes (HUCAM), Vitória, ES, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de um paciente com linfoma anaplásico de grandes células T que obteve boa resposta com Brentuximabe Vedotina. **Material e métodos:** Revisão da literatura e estudo retrospectivo baseado em análise do prontuário. **Relato de caso:** Em início de 2016, paciente do sexo masculino, 37 anos, com lesão única infiltrativa com ulceração superficial em lábio inferior com diâmetro de 5 cm, apresentava-se estável clinicamente, sem sintomas B. Biópsia demonstrou proliferação linfóide atípica e imuno-histoquímica, com doença linfoproliferativa CD 30 positiva. As tomografias de tórax, abdome, cervical e biópsia de M.O foram normais. Definiu-se IE pelo estadiamento. Em 12/11/16 sub-

metido a 2 ciclos de quimioterapia, CHOEP, sem resposta. Entre 02/02/17 e 21/02/17, recebeu 45Gy (25 frações), obtendo um bom controle da doença local, com redução da dor e do quadro infiltrativo/inflamatório. Em 2 meses houve nova progressão da doença local. Considerando a sensibilidade inicial à radioterapia, optou-se por 12 sessões de radioterapia, total de 57, com controle dos sintomas por apenas 4 semanas. Em 15/06/17, nova biópsia da lesão, imuno-histoquímica, revelou desordem linfoproliferativa de células CD30+, Ki67-70%, Alk negativo. Fez quimioterapia de resgate com DHAP, após dois sem resposta, trocou-se para GDP com sensibilidade inicial após dois ciclos, com redução do quadro inflamatório local. Porém, após o quarto ciclo apresentou nova progressão da doença, com intensa dor local, aumento da ulceração e extensa área de necrose em lábios superior e inferior, regiões mandibular e maxilar direitas. Propusemos Brentuximabe Vendotin (ADCETRIS) combinado a Hyper CVAD, com boa tolerância, sem reações infusionais adversas, e teve como maior toxicidade quadro neutropênico grau 3. Após o terceiro ciclo apresentava expressiva regressão da lesão tumoral e sintomatologia. **Discussão:** O linfoma anaplásico de grandes de células (LAGC) é um tipo de linfoma não Hodgkin de células T periféricas infrequente e agressivo. Apresenta a forma sistêmica e a cutânea, que é confinada apenas à pele, sem envolvimento de linfonodos. Pela OMS (quarta edição), os LAGC são divididos conforme a expressão da proteína ALK pelas células neoplásicas. ALK é um produto proteico do gene Kinase do linfoma. No LAGC ocorre sua superexpressão em decorrência da fusão do gene nucleofosmina (NPM), devido à translocação t(2;5). A determinação da expressão ALK+ tem valor prognóstico favorável, com taxa de sobrevida global em 5 anos de 79%, em contraste com 46 % naqueles ALK-. A doença expressa a proteína CD 30 como um antígeno de superfície das células malignas. A expressão é independente do estágio da doença, transforma a proteína em alvo terapêutico. Radioterapia local e metotrexato são tratamentos de escolha para a doença localizada. As doenças com comportamento progressivo e acometimento extracutâneo tratam-se com poli-quimioterapia sistêmica. Brentuximabe Vendotin é um anticorpo monoclonal direcionado para a proteína CD 30. O uso de brentuximabe está relacionado à regressão do tumor na maioria dos pacientes com linfoma CD 30+ refratários à primeira linha de tratamento. **Conclusão:** Boa resposta ao uso do Brentuximabe/Vendotin em paciente com linfoma anaplásico de grandes células T, refratário aos protocolos iniciais de tratamento.

255 USO DE IBRUTINIBE NO LINFOMA NH DE GRANDES CÉLULAS B COM INFILTRAÇÃO SECUNDÁRIA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Koury JCA

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

Introdução: O ibrutinibe inibe a *Bruton's Tyrosine Kinase* e, com isso, inibe a sinalização do receptor de células B (BCR), a qual é necessária para sobrevida do LNHGCB subtipo ABC. A habilidade do ibrutinibe de atravessar a barreira hematoencefálica é pouco estudada, porém Lionakis et al. (2017) descreveram a farmacocinética da penetração no líquido (LCR) e mostraram que uma grande porção livre da droga penetra o SNC com concentração máxima em 2h e meia-vida de 18h no LCR. **Objetivo:** Descrever o uso de ibrutinibe associado a quimioimunoterapia para tratamento da infiltração do sistema nervoso central (SNC) por linfoma NH de grandes células B (LNHGCB) recidivado-refratário (RR). **Material e métodos:** Avaliação retrospectiva do prontuário e acompanhamento prospectivo da paciente portadora de LNHGCB, RR, com invasão do SNC. **Relato de caso:** MRO, 70 anos, sexo feminino, tem diagnóstico de LNHDGCB desde 2013 com estágio IV BX e R-IPI = 2. Em 2018 apresentou segunda recidiva e foi tratada com R-DHAP. Apresentou progressão da doença com infiltração do sistema nervoso periférico – nervo ciático à esquerda. O resgate foi feito com R-ICE, que resultou em complicações clínicas graves, apesar de resposta parcial (RP). Em outubro de 2018, houve infiltração do SNC, apresentou-se com quadro de cefaleia, disfagia para sólidos e líquidos, além de quadreparesia flácida. Resultado de exames: EDA normal, RMN SNC com contraste normal. Na citologia do LCR foi observada infiltração por 112 células neoplásicas que apresentavam o imunofenótipo positivo para: CD19, CD22, CD38, CD79b, CD 200, IgM e Lambda. O tratamento inicial foi com dexametasona 40 mg-d por 4

dias e MADIT 1x semana sem resposta clínica. O ECOG era 4. Foi proposto tratamento com ibrutinibe 560 mg-dia, através da SNE, devido ao status performance precário e possibilidade de tratar o SNC sem agredir a enferma com altas doses de MTX. Houve uma rápida melhora da cefaleia, retorno da deglutição e movimentação dos membros nessa sequência. O LCR foi negativo para células neoplásicas na citologia e na citometria de fluxo. Teve alta hospitalar sem SNE. No segundo ciclo, o ibrutinibe foi associado ao obtunizumabe e à bendamustina. Depois do 5º ciclo de ibrutinibe e 4º de quimioimunoterapia, a doença progrediu com massa bulky em região inguinal e cavum poplíteo. Em fevereiro 2019, a paciente apresentou quadro de sepsis na aplasia que resultou em óbito. **Discussão:** O tratamento do LNHGCB RR e infiltração do SNC é um desafio e está associado a um prognóstico ruim. Os linfomas do tipo ABC, com mutação no CD79B ou em CD79B e MYD88 L265P, são muito dependentes da via de sinalização BCR e por isso respondem bem ao ibrutinibe. Apesar da capacidade dessa droga de atravessar a barreira hematoencefálica, as respostas são transitórias ou incompletas. O ibrutinibe isolado mostrou atividade em 94% dos pacientes, 83% atingiram RP (Wilson et al., 2015; Grommes et al., 2019). **Conclusão:** A infiltração secundária do SNC ocorre em 4% dos LNHGCB RR e tem prognóstico sombrio. A baixa incidência e a ausência de protocolo definido tornam necessário somar experiências com uso de novas drogas que mostram penetração no SNC.

LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA E OUTRAS DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

256 A OCORRÊNCIA DE UMA SEGUNDA NEOPLASIA PRIMÁRIA EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA: UM RELATO DE CASO

Rêgo DFB^a, Costa PMM^a, Oliveira ILO^a, Moura JVM^a, Gutierrez GP^a, Santos JKF^a, Rezende MJA^a, Ribeiro ACB^a, Malta LBB^a, Nonino A^b

^a Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

^b Centro de Câncer de Brasília (Cetro), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A leucemia linfóide crônica (LLC) é uma neoplasia dos leucócitos com acometimento da medula óssea, que cursa com adenomegalias e imunossupressão. O adenocarcinoma de pulmão (ACP) acomete as células glandulares epiteliais secretoras, mas é rara a ocorrência das duas neoplasias no mesmo paciente. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente de 68 anos, portador de LLC com evolução para um ACP. **Relato de caso:** LAP, masculino, 68 anos, sem histórico de tabagismo. Há 14 anos, iniciou quadro de intolerância ao calor, insônia e astenia. Ao exame físico, apresentava gânglios cervicais e axilares bilateralmente palpáveis, esplenomegalia 2 cm abaixo do RCE, leucocitose às custas de linfócitos e Coombs D positivo. Foi diagnosticado com LLC (estágio II/B) complicada em AHAI e iniciado esquema R-FC, com resposta hematológica completa. Após um ano, evoluiu com anemia e plaquetopenia. Foi prescrita Prednisona por 5 dias e iniciado esquema rituximabe/bendamustina. Após 2 anos, apresentou reação atópica ao rituximabe, melhorada após anti-histamínico e corticoide. Foi mantida bendamustina. Negava infecções, mas apresentou piora da leucocitose e adenomegalia (gânglios com 4 cm), desaparecimento de VMG e leve hiperuricemia (tratada com alopurinol). Após um ano, FISH acusou del(17p). Paciente referiu dispneia progressiva e, por isso, foi solicitada uma TC de tórax que evidenciou nódulo semissólido indeterminado em LSD de 18 mm. Foi diagnosticado com ACP metastático para pleura, evoluiu com pleurodese em HTE após um mês. Foi tratado com pembrolizumabe e apresentou SIRS, IRA e sinais de sepsis. Após 5 meses, evoluiu com linfangeite carcinomatosa pulmonar, foi medicado com morfina, paracetamol, dexametasona e etodolaco. Paciente segue em acompanhamento ambulatorial após 7 meses diagnosticado com ACP. **Discussão:** No relato descrito, paciente tem LLC no estágio II/B, o que indica leucocitose elevada, aliada a VMG, e, pelo menos, 3 áreas de tecido linfóide aumentadas, sem anemia ou plaquetopenia. Os primeiros exames após o início do tratamento acusaram diminuição da leucocitose, o que melhorou o prognóstico do paciente. Contudo, pouco depois, leucócitos atingem 112.500, surgem anemia e plaque-

topenia e o teste Coombs D positivo. A doença está em progressão. Um teste FISH é solicitado com vistas a entender a piora repentina do quadro, o qual acusa a presença de del(17p). O gene P53, localizado no cromossomo 17, atua na regulação do ciclo celular e na indução da apoptose. Logo, o resultado condiz com o estado do paciente: pós-mutação, os leucócitos tumorais multiplicaram-se, uma vez que o elemento regulador da proliferação celular não está mais expresso. Simultaneamente a isso, a TC acusou nódulo semissólido em LSD de natureza indeterminada. Foi diagnosticado com ACP metastático para pleura. Esse achado indica o advento de um segundo câncer primário em paciente com LLC. **Conclusão:** O desenvolvimento de novas neoplasias em pacientes com LLC é pouco frequente. O surgimento de novos sítios tumorais está relacionado a alguns fatores, como debilidade imunológica; imunossupressão oriunda dos quimioterápicos; mutação de del(17p), que favorece a proliferação das células neoplásicas. Outros aspectos, como predisposição genética e idade, também influenciam no surgimento de novos cânceres em pacientes com LLC. Compreender a simultaneidade dessas neoplasias é fundamental para o correto manejo desses pacientes.

257 ANÁLISE DA SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA ATENDIDOS EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO ESTADO DO CEARÁ

Lopes GS^{a,b,c}, Jacinto VHL^c, Ribeiro RL^c, Aguiar RGP^c, Liberato ILR^c, Pinheiro GO^c, Oliveira IAN^c, Moraes MEA^b, Moreira-Nunes CA^b, Montenegro RC^b

^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

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

Objetivo: Correlacionar os dados clínicos e laboratoriais com sobrevida global (SG) dos pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) do ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), na cidade de Fortaleza-Ceará. **Material e métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com análise dos dados clínico-epidemiológicos de 147 pacientes com diagnóstico de LLC e acompanhados no HUWC e sua correlação com a SG. A análise estatística foi feita através do *software GraphPad Prism*® 7. Para o cálculo de sobrevida global (SG), foi usado o teste de *log-rank* (Mantel-Cox) e a representação gráfica foi através de curvas de Kaplan Meyer. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$. **Resultados:** A mediana de SG dos pacientes com LLC foi de 12 anos. Quando estratificados pela idade, < 60 anos ou ≥ 60 anos, a mediana de SG foi de 13 e 9,1 anos, respectivamente ($p = 0,23$). Ao estratificar os pacientes por gênero observou-se que a mediana de sobrevida global em 10 anos não foi atingida para as mulheres e foi de 8,3 anos para os homens ($p = 0,01$). Quando estratificados quanto à hemoglobina ao diagnóstico, os pacientes que apresentaram valor < 10 g/dL, a mediana de SG foi de 3,8 anos e os com valor ≥ 10 g/dL foi de 13 anos ($p = 0,0005$). Considerando a linfometria ao diagnóstico, se essa for $< 50.000/\text{mm}^3$, a mediana de SG foi de 13 anos e se $\geq 50.000/\text{mm}^3$, a mediana de SG foi de 4,8 anos ($p = 0,01$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a SG de pacientes com plaquetometria \geq ou $< 100.000/\text{mm}^3$ ($p = 0,95$). Para o estadiamento de Binet, a mediana de SG em 5 anos não foi atingida para o estágio A; 5,4 anos para B e 5,6 anos para C ($p = 0,01$). Considerando o estadiamento de RAI modificado, os pacientes classificados como de risco baixo, intermediário e alto apresentaram mediana de SG em 5 anos, não atingida; 8,3 e 5,6 anos, respectivamente. A mediana de SG foi de 5,8 anos nos pacientes que já se submeteram a tratamento prévio e não atingida em 15 anos naqueles sem tratamento prévio ($p = 0,002$). Ademais, quando estratificamos os pacientes pelo tipo de quimioterapia da primeira linha de tratamento, a mediana de SG em 10 anos não foi atingida para o grupo tratado com fludarabina e foi de 5,8 anos para o grupo tratado com clorambucil ($p = 0,1407$). **Discussão:** A mediana de sobrevida global (SG) dos pacientes com LLC foi de 12 anos. Conforme dados do NIH, a sobrevida em 5 anos é de 85%. No nosso meio, observamos sobrevida de 80% no mesmo período. Os fatores relacionados com maior sobrevida foram: sexo feminino, hemoglobina ao diagnóstico ≥ 10 g/dL, linfometria $< 50.000/\text{mm}^3$ ao diagnóstico, estadiamento Binet A, RAI modificado de baixo risco e ausência de tratamento pré-

vio. Os fatores relacionados a SG são semelhantes aos relatados em outros centros de todo o mundo, especialmente aqueles do ocidente. **Conclusão:** Os dados demonstrados em relação a SG foram semelhantes aos observados em outros estudos. A limitação do estudo foi considerar a população de um centro único especializado no tratamento de doenças hematológicas e os dados refletem a realidade da população acompanhada; não é possível extrapolar os dados para outras populações.

258 ANÁLISE DA SOBREVIDA LIVRE DE TRATAMENTO E SUA CORRELAÇÃO COM DADOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM UM HOSPITAL PÚBLICO EM FORTALEZA-CEARÁ

Lopes GS^{a,b,c}, Jacinto VHL^c, Liberato ILR^c, Pinheiro GO^c, Oliveira IAN^c, Frota LAL^c, Rocha CDF^c, Moraes MEA^b, Moreira-Nunes CA^b, Montenegro RC^b

^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

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

Objetivo: Avaliar o tempo de sobrevida livre de tratamento (SLT) de pacientes portadores de leucemia linfocítica crônica (LLC) acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em Fortaleza-Ceará e sua correlação com dados clínicos e laboratoriais. **Material e métodos:** Estudo de coorte retrospectivo para análise da SLT, que foi definida como o tempo entre o diagnóstico da LLC e o dia do início do primeiro tratamento dos pacientes acompanhados no HUWC. A análise estatística foi executada através do software GraphPad Prism® 7. Para o cálculo da SLT foi usado o teste de log-rank (Mantel-Cox) e representada por curvas de Kaplan-Meier. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Foram incluídos 147 pacientes no presente estudo. A mediana de SLT foi de 3,2 anos. Na coorte, 55% dos pacientes nunca receberam tratamento. A mediana de SLT naqueles com idade < 60 anos foi de 21 meses e de 41 meses nos com idade ≥ 60 anos ($p = 0,04$). Naqueles do sexo feminino, a mediana de SLT foi de 61 meses e nos do sexo masculino, 23 meses ($p = 0,005$). Entre os pacientes com hemoglobina ao diagnóstico ≥ 10 g/dL, a mediana de SLT não foi atingida num período de acompanhamento de 5 anos e foi de 3 meses naqueles com hemoglobina < 10 g/dL ($p = 0,0001$). Naqueles que apresentavam linfometria ao diagnóstico $\geq 50.000/\text{mm}^3$, a mediana de SLT foi de 10 meses e não foi atingida em 5 anos naqueles com linfometria $< 50.000/\text{mm}^3$ ($p < 0,0001$). Considerando a plaquetometria ao diagnóstico, a mediana de SLP não foi atingida em 5 anos para aqueles com valores $\geq 100.000/\text{mm}^3$ e foi de 9,5 meses para aqueles com menos de $100.000/\text{mm}^3$ ($p = 0,005$). Nos pacientes classificados como de baixo risco no estadiamento de RAI, a mediana de SLT em 5 anos não foi atingida, nos de risco intermediário foi de 2,8 anos e nos de alto risco, 7 meses ($p < 0,001$). Para indivíduos categorizados como Binet A, a mediana de SLT em 5 anos não foi atingida, enquanto para aqueles Binet B foi de 11,5 meses e para aqueles Binet C foi de 7 meses ($p < 0,0001$). **Discussão:** Nem todos os pacientes com LLC necessitam de tratamento ao diagnóstico. Desse modo, é de extrema relevância avaliar a SLT nesses indivíduos. A partir de nossas análises, observou-se uma sobrevida mediana livre de tratamento de 3,2 anos entre todos os pacientes acompanhados no HUWC, enquanto o maior estudo publicado considerando a população brasileira mostrou que apenas 44% de sua amostra estavam livres de tratamento após o período de 3 anos. Os pacientes com idade ≥ 60 anos apresentaram quase o dobro do tempo para primeiro tratamento que os pacientes mais jovens. Quanto ao sexo do indivíduo, foi encontrada uma mediana de SLT quase 3x maior entre as mulheres. Considerando os dados do hemograma, anemia, plaquetopenia e linfometria ao diagnóstico $\geq 50.000/\text{mm}^3$ se correlacionaram com menor SLT na nossa população. O sistema de estadiamento de RAI modificado e Binet foram importantes preditores de tratamento em 5 anos. **Conclusão:** Devido à indisponibilidade de marcadores moleculares de prognóstico em muitos centros do país, o conhecimento de fatores clínico e laboratoriais associados a menor SLT pode melhorar a programação dos hospitais e, consequentemente, o próprio acompanhamento dos portadores dessa patologia.

259 ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO DO ESTADO DO CEARÁ

Lopes GS^{a,b,c}, Jacinto VHL^c, Pinheiro GO^c, Oliveira IAN^c, Frota LAL^c, Rocha CDF^c, Silva JMSM^c, Moraes MEA^b, Moreira-Nunes CA^b, Montenegro RC^b

^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

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

Objetivo: Conhecer o perfil epidemiológico dos pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) do ambulatório do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará. **Material e métodos:** Estudo descritivo, transversal com 147 pacientes diagnosticados com LLC e que são acompanhados no ambulatório do HUWC. A análise estatística foi feita através do software GraphPad Prism® 7. Para análise da significância estatística, foram usados os testes de Fisher, qui-quadrado, t de Student, Anova, U de Mann-Whitney e o de Kruskal-Wallis. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$. **Resultados:** A mediana de idade ao diagnóstico foi de 70 anos (36-101 anos), de 68 para homens e 70 para mulheres. Apenas 5% dos pacientes foram diagnosticados com < 50 anos. Observamos um aumento da idade média ao diagnóstico ao longo do tempo, de 62,42 anos antes de 2010 e de 68,79 anos naqueles diagnosticados a partir de 2010 ($p = 0,02$). Quanto ao gênero, 53% eram do sexo masculino e 47% do feminino, relação de 1,13:1. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a idade média ao diagnóstico e o gênero ($p = 0,09$). Quanto ao hemograma, 104 pacientes (76%) apresentavam hemoglobina > 10 g/dL. Foi observado um risco 1,45 vez maior de indivíduos do sexo masculino apresentarem anemia ao diagnóstico comparados com indivíduos do sexo feminino (RR = 1,45; IC 95%: 1,04-1,928; $p = 0,04$). A mediana da linfometria ao diagnóstico foi de 28.535 linfócitos/ mm^3 e 16 (11%) pacientes apresentavam plaquetometria $< 100.000/\text{mm}^3$. O teste da anti-globulina direta (TAD) foi pesquisado em 86 pacientes ao diagnóstico e foi positivo em 11,5%. Quanto às comorbidades, 14% não as tinham, 35% tinham uma e 51% tinham 2 ou mais. A média de comorbidades entre os homens foi de 1,5 e para as mulheres de 1,9 ($p = 0,08$). Em relação ao estadiamento de Binet, 86 pacientes (58%) são classificados como A, 19 (13%) como B e 42 (29%) como C. Não foi vista diferença entre estadiamento de Binet e gênero ($p = 0,20$). Com o estadiamento de RAI modificado, 51 pacientes (34%) foram classificados como de baixo risco, 53 (36%) como risco intermediário e 43 (30%) como alto risco. Não foi vista diferença entre estadiamento de RAI e gênero ($p = 0,29$). **Discussão:** A LLC é a leucemia mais frequente no ocidente. O conhecimento da incidência real é muito difícil, pois muitos pacientes estão em fase assintomática. Nossos dados de idade mediana ao diagnóstico são semelhantes aos observados em outros países do Ocidente e superiores aos observados nos países asiáticos. Diferentemente de outros centros, a relação de prevalência entre homens e mulheres é menor na nossa casuística. A maior prevalência de anemia em pacientes do sexo masculino também foi observada no trabalho clássico de RAI. Quanto ao estadiamento, o predomínio de pacientes na estratificação de baixo risco é observado na maioria das séries. **Conclusão:** Os dados demonstrados no estudo são semelhantes aos observados em outros países ocidentais, exceto pela menor relação entre gêneros. O conhecimento da realidade de cada centro é essencial para programação de intervenções e melhoria da assistência.

260 ANÁLISE DO PERFIL MOLECULAR DE IGHV E TP53 EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO WALTER CANTÍDIO – FORTALEZA, CEARÁ

Lopes GS^{a,b,c}, Jacinto VHL^c, Frota LAL^c, Rocha CDF^c, Silva JMSM^c, Ribeiro RL^c, Aguiar RGP^c, Moraes MEA^b, Moreira-Nunes CA^b, Montenegro RC^b

^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^b Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

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

Objetivos: Determinar o perfil molecular, status IGHV e TP53 entre os pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica (LLC) e correlacionar com a sobrevida livre de tratamento (SLT) e sobrevida global (SG) dos pacientes acompanhados no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). **Material e métodos:** Estudo de coorte retrospectivo com revisão dos prontuários de 43 pacientes com pesquisa do status mutacional IGHV e 47 com pesquisa do TP53. A análise estatística foi executada através do software *GraphPad Prism*® 7. Para análise da significância estatística da relação entre variáveis categóricas, foram usados os testes exato de Fisher ou qui-quadrado de Pearson. Para o cálculo de SLT e SG, foi usado o teste de *log-rank* (Mantel-Cox) e a representação gráfica foi através de curvas de Kaplan Meyer. Foi considerado estatisticamente significativo valor de $p < 0,05$. **Resultados:** O status mutacional de IGHV foi pesquisado em 43 pacientes, foi mutado em 22 (51%), não mutado em 14 (32%) e inconclusivo em 7 (17%). A mediana de idade ao diagnóstico entre os pacientes com status mutado foi de 68,5 anos e com status não mutado foi de 67 anos ($p = 0,49$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre o status mutacional IGHV e gênero, hemoglobina, linfometria e plaquetometria ao diagnóstico. A mediana de SLT não foi achada entre os pacientes com IGHV mutado e foi de 41 meses para os IGHV não mutado ($p = 0,004$). A mediana de SG nos pacientes com IGHV não mutado foi de 24 meses e não ocorreram óbitos no grupo com IGHV mutado ($p = 0,004$). Já o status TP53 foi pesquisado em 47 pacientes e positivo em 6 deles (13%). Entre os pacientes que nunca receberam tratamento quimioterápico, a prevalência de TP53 mutado foi de 11% e naqueles com pelo menos uma linha de tratamento prévio foi de 17,6%. A mediana de SLT foi de 11 meses para aqueles com TP53 não mutado e de 61 meses nos com TP53 mutado ($p = 0,38$). Não ocorreram óbitos entre os pacientes com TP53 mutado e 2 óbitos entre aqueles com TP53 não mutado. **Discussão:** O status mutacional IGHV é um importante fator prognóstico e de resposta ao tratamento imunoterápico entre pacientes com LLC. Entre os pacientes do ocidente, foi observada maior prevalência de IGHV mutado e menor SLT entre aqueles com IGHV não mutado. No nosso estudo, 43 pacientes fizeram pesquisa do status mutacional, a maioria foi mutado (51%), porém se observou uma taxa elevada de resultados inconclusivos (17%). A mediana de SLT foi significativamente maior em pacientes com IGHV mutado. A deleção do 17p ocorre em 10% dos pacientes no tempo do primeiro tratamento, aumenta para 30%-40% em pacientes refratários ou recidivados e atinge até 60% dos pacientes com síndrome de Richter. O grupo espanhol conseguiu demonstrar que a presença de del17p ou -11q foi relacionada a menor SLT em análise univariada e multivariada. No presente estudo a deleção foi encontrada em 11% dos pacientes ao diagnóstico e em 17% em pacientes recidivados e refratários. A mediana de SLT foi 3 vezes maior entre indivíduos com TP53 não mutado. **Conclusão:** O status mutacional de IGHV e TP53 no presente estudo foi semelhante ao observado em outros centros do Ocidente. O status mutacional IGHV não mutado e o TP53 mutado foram relacionados com menor mediana de SLT.

261 CARCINOMA DE CÉLULAS DE MERKEL EM PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: RELATO DE CASO

Duch CR, Peres LF, Lemos JES, Santos LEM, Kfoury JHCV, Moreira RP

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

Introdução: A imunossupressão é uma das causas mais prováveis do desenvolvimento do CCM e provavelmente essa seja a única correlação entre CCM e LLC. Na LLC a imunossupressão ocorre devido a múltiplos fatores, cujo principal deles é a hipogamaglobulinemia. **Objetivo:** Relatar um caso de carcinoma de células de Merkel (CCM) em paciente com leucemia linfocítica crônica (LLC). **Relato de caso:** Paciente feminino, 73 anos, diagnóstico de LLC assintomática, com 94.500 leucócitos/mm³ em sangue periférico, 70% desses representados por linfócitos maduros distribuídos em 92% de linfócitos B CD20+, CD19+, CD5+, CD23+, FMC7+, CD79b+ fraco, CD10J5-, CD38-, CD200+ e cadeias Kappa de baixa densidade, além de 5% de linfócitos T. Ao exame físico apresentou lesão verrucosa de cor vinhosa em face posterior de coxa esquerda, de aproximadamente oito centímetros de diâmetro, indolor e sem sinais flogísticos, com crescimento rápido (não soube relatar o tempo exato de evolução). Início-se então tratamento para LLC com Clorambucil. A biópsia da lesão da pele revelou proliferação neoplásica de blocos de pequenas células justapostas por vezes com núcleos regulares e citoplasma escasso, pleomórficas, vacuoladas e com núcleos irregulares hiperromáticos,

além de infiltração vascular e do tecido subcutâneo. Imuno-histoquímica positiva para os marcadores Ki-67, CK20, cromogranina A, sinaptofisina, além da detecção do Polyomavirus de células de Merkel (MCPyV). A paciente foi então levada para cirurgia de ressecção de tumor com enxerto de pele e linfadenectomia inguinal esquerda. O produto da linfadenectomia revelou 12 linfonodos positivos em 12 analisados. O tratamento da LLC foi interrompido com 3 meses de uso de Clorambucil, com contagem de leucócitos em 45.000/mm³. Houve rápida progressão do tumor sólido a despeito do tratamento quimioterápico com cisplatina e a paciente foi a óbito com 8 meses de diagnóstico. **Discussão e conclusão:** O CCM é originado de células neuroendócrinas de Merkel na camada basal da epiderme e caracterizado por um nódulo vermelho-azulado, geralmente único, de crescimento rápido e que surge principalmente em áreas de pele expostas ao sol. Tem altas taxas de recidiva local, bem como de metástases, mais frequentes em linfonodos regionais, pele, pulmão, sistema nervoso central, ossos e fígado. A etiologia do CCM ainda não é muito esclarecida. A imunossupressão e a infecção pelo MCPyV (presente em até 80% dos casos) estão relacionadas ao surgimento dessa neoplasia. O mecanismo de indução neoplásica dado pelo MCPyV seria por alteração na atividade de proteínas supressoras tumorais e reguladoras do ciclo celular através de sua integração à região 3p14 do DNA da célula tumoral. No caso apresentado, documentamos a infecção pelo MCPyV, além do quadro clínico e anatomopatológico compatível com tal diagnóstico. O tratamento baseia-se em excisão cirúrgica da lesão com margens livres. Em casos em que a cirurgia é contraindicada, podem ser usadas quimioterapia e radioterapia. Aqui optou-se por fazer a linfadenectomia inguinal após a ressecção cirúrgica da lesão, além de quimioterapia adjuvante por tratar-se de doença metastática. Tumores primários menores do que 2 cm, sem extensão para cadeias linfonodais regionais e sem metástases, são associados a melhor prognóstico. No relato, o diagnóstico se deu já com doença em estágio IIIA. O desfecho fatal do caso ilustra a agressividade desse tipo de tumor, especialmente no paciente imunossuprimido.

262 DIAGNÓSTICO INICIAL DE LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO EM LÍQUIDO PLEURAL: UM RELATO DE CASO

Santos AS^a, Gama CR^b, Santos MMD^a, Santos HHM^a, Santos LS^a, Vasconcelos GA^a

^a Laboratório de Imunologia, Instituto de Ciências da Saúde (ICS),

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Hospital Ana Nery, Salvador, BA, Brasil

Introdução: O linfoma/leucemia de células T do adulto (ATLL) é uma neoplasia de células T maduras causada pelo vírus linfotrópico T humano tipo 1 (HTLV-1). Sua ocorrência é restrita a adultos, com média de 58 anos, e está associado com um prognóstico desfavorável. ATLL pode ser classificado como variante aguda, crônica, linfomatosa ou smoldering de acordo com as características clínicas. A maioria dos pacientes com ATLL apresenta envolvimento em linfonodos e sangue periférico, pode envolver também baço e sítios extranodais, como pele, pulmão, fígado, trato gastrointestinal e sistema nervoso central. **Objetivo:** Relatar um caso de linfoma de células T do adulto diagnosticado inicialmente em líquido pleural. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 55 anos, apresentou tosse seca havia 15 dias da admissão, evoluiu com anasarca e dispneia aos mínimos esforços. Negava febre e comorbidades. Na admissão, num hospital terciário, foi evidenciada insuficiência respiratória hipoxêmica, com necessidade do uso de máscara de venturi a 50%. Evidenciados sinais de derrame pleural volumoso a direita, associados a congestão pulmonar bilateralmente e linfonodomegalia palpável em cadeia cervical posterior à esquerda. Nos exames laboratoriais foram verificados hipercalcemia (1,8 mmol/L), LDH elevado (2.059 U/L), hiperuricemia (14,3 mg/dL) e hipoalbuminemia (3,1 g/dL). Hemograma evidenciou leucocitose com neutrofilia (19.900/mm³ total e 15.100/mm³ de neutrófilos segmentados), com série vermelha e plaquetas normais (Hb: 13,4 g/dL e 350.000/mm³, respectivamente). A tomografia computadorizada de abdome descrevia linfonodomegalia paraórtica e ascite moderada. Ecocardiograma transtorácico sem alterações. Decidido pela feitura de toracocentese diagnóstica em hemitórax à direita, com líquido pleural de características exsudativas, apresentava linfocitose. A imunofenotipagem do líquido pleural identificou 23% de linfócitos T anômalos com expressão positiva de CD3, CD5, CD25, CD38 e CD45, expressão exclusiva de CD4 e expressão negativa para CD7, CD8, CD19, CD20, CD26, CD56, TCR $\alpha\beta$ e TCR $\gamma\delta$, concluiu-se como doença linfoproliferativa crônica de

células T, com fenótipo compatível com ATLL. Em seguida, confirmada a sorologia positiva para HTLV-I. Por conseguinte, o diagnóstico foi confirmado por meio de análise histopatológica de linfonodo da cadeia inguinal. A paciente evoluiu com insuficiência renal dialítica, associada a choque séptico refratário à terapia de ressuscitação hemodinâmica e piora da insuficiência respiratória. Posteriormente, foi a óbito. **Discussão:** O ATLL tem um prognóstico variável, depende do subtipo classificado. A paciente do estudo não apresentou linfocitose, com envolvimento em linfonodos e comprometimento pulmonar, compatível com a variante linfomatosa de característica agressiva. Apesar do diagnóstico ágil e preciso, a evolução da doença foi rápida, resultou no óbito antes de uma terapia adequada. A imunofenotipagem é uma ferramenta diagnóstica diferencial dos subgrupos das doenças linfoproliferativas T, auxilia com uma resposta rápida à conduta terapêutica pelo corpo clínico. **Conclusão:** A rara apresentação diagnóstica do linfoma torna importante o relato do caso e ratifica o uso da imunofenotipagem no diagnóstico de linfomas, tanto com envolvimento em sangue periférico quanto em amostras menos convencionais.

263 DOENÇA DE ROSAI-DORFMAN-DESTOMBES: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Carlotto FM^a, Silva JPM^b, Rigo SR^b, Ribeiro AS^b, Weber CS^b, Portich JP^b, Furlanetto MA^b, Santos EDD^b, Ribeiro TCM^b, Paz AA^b

^a Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

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

Introdução: A doença de Rosai-Dorfman-Destombes (RDD) é uma histiocitose não Langerhans rara descrita pela primeira vez em 1965 pelo patologista francês Pierre Paul Louis Lucien Destombes, que relatou o caso de 4 pacientes com linfadenopatia e histiocitose sinusal. O quadro clínico frequente é linfadenopatia cervical bilateral indolor e febre. Representa uma entidade heterogênea e pode ocorrer de forma isolada ou em associação a doenças autoimunes, hereditárias e malignas. **Objetivo:** Descrever a apresentação clínica e o tratamento de uma paciente com RDD, atendida no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Relato de caso:** Paciente feminina, 55 anos, internada em setembro de 2018 apresentava perda ponderal de 40 kg em um ano, sudorese noturna e febre vespertina de 38°C havia 2 meses (sintomas B), com 7,5 g/dL hemoglobina, 8.540 leucócitos totais e 71 mil plaquetas. Endoscopia digestiva alta e colonoscopia sem alterações, sorologias virais e provas reumáticas negativas. Biópsia de medula óssea hiperplásica com aumento de plasmócitos policlonais, compatível com quadro reacional. Eletroforese de proteínas sem pico monoclonal. Tomografias sem linfonodomegalias, com esplenomegalia. Submetida a esplenectomia, foi evidenciada emperipolesse em anatomopatológico com imunohistoquímica positiva para CD68 e S100, compatível com RDD. Feita pulsoterapia com prednisona 1 mg/kg, evoluiu com resolução dos sintomas B e melhora da bicitopenia. **Discussão:** RDD é caracterizada por infiltrações nodais e extranodais de numerosos histiócitos. Sua prevalência é de 1:200.000 e se estimam 100 novos casos por ano nos Estados Unidos. É mais frequente em crianças e adultos jovens (média de 20,6 anos); há relato até 74 anos. A etiologia do RDD não é definida. Estudos de clonalidade sugerem que as células RDD são policlonais, reativas e não neoplásicas, associadas a infecções virais como vírus herpes, Epstein-Barr, citomegalovírus, HIV, doenças autoimunes ou neoplasias, embora a ligação não tenha sido comprovada. A apresentação clássica é linfadenopatia cervical maciça e indolente, febre, hipergamaglobulinemia e aumento da velocidade de hemossedimentação. Outros achados laboratoriais são anemia e leucocitose com neutrofilia. O diagnóstico definitivo é por biópsia do órgão afetado que demonstra presença de histiócitos lesionais S100+, CD68+ e CD1a- e/ou demonstração de grânulos de Birbeck à microscopia eletrônica associado a condição clínica. O tratamento é destinado ao controle de manifestações locais. A regressão rápida pode ser obtida pelo uso de corticosteróides, são indicadas quimioterapia e ressecção cirúrgica aos casos refratários, além de radioterapia. **Conclusão:** A diferença deste caso consiste no achado de uma doença rara em nível mundial. O quadro clínico se assemelha ao descrito na literatura, são comuns linfadenopatias associada a sintomas B e citopenias. No entanto, chama atenção a esplenomegalia isolada, sem outra adenomegalia maciça, demonstra a heterogeneidade da doença. A análise imuno-histoquímica esplênica corroborou o diagnóstico, porém a elucidação etiológica da RDD, segue

oculta, visto evidência de plasmócitos policlonais na medula óssea e causas secundárias negativas. Dessa forma, estudos que investiguem o fator desencadeante são necessários, pois muitos casos podem ser gerenciados somente com observação, enquanto outros requerem agentes imunomoduladores e antineoplásicos.

264 EXOSOMES FROM CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA PATIENTS SUPPRESS ADAPTIVE IMMUNE RESPONSES INDUCED BY DENDRITIC CELLS

Vieira MS, Ramos MF, Resende RR, Sales CC, Almeida TD, Sabino AP, Santiago HC

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Introduction: Cellular communication through exosomes emerged recently as important modulators of the immune response in the context of cancer development. **Objective:** This study evaluated if exosomes of patients with chronic lymphocytic leukemia can induce phenotypic and functional changes in *in vitro* differentiation of monocyte-derived dendritic cells (Mo-DC) and T cells activation. **Methods:** Exosomes were isolated from plasma of healthy donors (HD) and patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) by ultracentrifugation method. Structural and morphological characterization of exosomes was performed by western blotting, transmission electron microscopy and nanoparticle tracking analysis. *In vitro* differentiation of Mo-DCs was performed with monocytes obtained from healthy individuals cultured in the presence of GM-CSF (50 ng/mL), IL-4 (50 ng/mL) and exosomes of healthy donors or cancer patients (30 µg/mL), at day 0. Mo-DCs were activated with LPS (50 ng/mL), after five days of culture and after 48 hours of maturation, Mo-DC were analyzed phenotypically by flow cytometry. The functional evaluation of generated Mo-DCs and the adaptive immune response profile was performed by allogeneic T lymphocyte proliferation assay (MLR), labeled with CFSE (5 mM). **Results and discussion:** The exosomes from the chronic lymphocytic leukemia patients reduce the viability of the Mo-DCs. These generated Mo-DCs, have reduced HLA-DR expression ($p < 0,05$). In addition, we observed that DCs differentiated with cancer patients exosomes displayed impaired ability to induce CD4 and CD8 T cell proliferation ($p < 0,05$) and decreased levels of IL12 and IFN γ in the supernatant of the MLR. It was also observed that the differentiated Mo-DCs in the presence of exosomes of patients with cancer induced lymphocyte cell death in MLR. **Conclusions:** These results suggest that exosomes of chronic lymphocytic leukemia patients modulates dendritic cells in order to suppress an adaptive immunity.

265 FALÊNCIA HEPÁTICA EM PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: RELATO DE CASO

Silva BGPP^a, Silva DJ^a, Pereira GC^a, Martins MMC^a, Salenave MF^a, Andrade MLL^a, Souza GCO^a, Barbosa CML^a, Chahud F^b, Catto LFB^a

^a Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Departamento de Patologia e Medicina Legal, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é o subtipo de leucemia mais comum nos países ocidentais e na maioria dos casos manifesta-se com linfocitose em sangue periférico e linfonodomegalias. Envolvimento hepático é descrito em 15% a 25% dos casos ao diagnóstico, na maioria das vezes caracterizado por hepatomegalia discreta. Envolvimento grave, com manifestações de insuficiência hepática aguda, é raro, com poucos casos descritos na literatura. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 78 anos, com diagnóstico de leucemia linfocítica crônica, Binet B. Previamente, tem diagnóstico de miocardiopatia dilatada de etiologia não elucidada, além de câncer de próstata tratado cirurgicamente e com radioterapia aos 71 anos. Não havia história de hepatopatia prévia ou etilismo e os exames sorológicos ao diagnóstico eram negativos (hepatite B e C). Foi indicado tratamento para LLC por quadro de adenomegalias com crescimento progressivo e sintomas B, com rituximabe + clorambucil. O primeiro ciclo de quimioterapia ocorreu sem intercorrências. No segundo ciclo, apresentou reação infusional grave ao rituximabe, com necessidade de intubação orotraqueal e ventilação mecânica. Após recuperação, optou-se por não usar mais o rituximabe nos ciclos subsequentes.

tes. Após 2 semanas do terceiro ciclo de quimioterapia, com clorambucil isolado, apresentou quadro de astenia, náuseas e icterícia. O exame físico abdominal era normal. Exames revelaram elevação de transaminases (3x LSN), hiperbilirrubinemia de 34,66 mg/dL (BD de 23,2), FA de 1911 e GGT de 709,4 U/L. Albumina e testes de coagulação estavam normais. USG e TC de abdome revelaram linfonodomegalia intra-abdominal e esplenomegalia leve, sem evidência de lesões hepáticas. Colangio RNM não evidenciou alterações em vias biliares. Foi submetido a biópsia hepática, que revelou infiltração por linfócitos neoplásicos em região periportal, com fibrose e retenção de pigmento biliar. A imuno-histoquímica revelou CD20 e CD5 positivos e perda do CD23. Foram instituídas medidas de suporte clínico, porém paciente evoluiu com complicação infecciosa e óbito após 7 semanas do quadro. **Discussão:** A infiltração hepática na LLC é descrita em 15%-25% dos pacientes ao diagnóstico, na maioria das vezes manifestada por hepatomegalia indolor. Manifestações graves, com insuficiência hepática aguda, foram raramente descritas na literatura. Vários fatores predisponentes já foram identificados, como toxicidade medicamentosa, infecções ou distúrbios metabólicos. Esfahani et al. descreveram um caso de apresentação similar, cuja biópsia revelou os mesmos achados de colestase e alterações em região periportal. No nosso caso relatado, foram afastadas causas infecciosas ou metabólicas que pudessem ter contribuído para o seu surgimento. Aventamos a possibilidade de contribuição do clorambucil à lesão hepática, porém não foi observado na biópsia presença de infiltrado eosinofílico que corroborasse essa hipótese. Dessa forma, consideramos o caso como possível falência hepática aguda por infiltração do fígado pela LLC, com apresentação atípica durante o tratamento quimioterápico. **Conclusão:** Insuficiência hepática aguda por infiltração do fígado por LLC é um evento raro descrito da literatura, com pouquíssimos relatos publicados. O principal padrão descrito na biópsia é o de infiltração periportal por linfócitos com imunofenótipo atípico.

266 FLARE TUMORAL POR RITUXIMABE EM PACIENTE COM TRICOLEUCEMIA VARIANTE: RELATO DE CASO

Silva LC, Camillo FAF, Alves LC, Melo MC, Moura TTM, Silva LSV

Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

Objetivo: Relatar caso de flare tumoral em paciente com tricoleucemia variante tratada com rituximabe monoterapia em primeira linha. **Material e métodos:** Estudo observacional descritivo, de um indivíduo. Revisão e análise retrospectiva dos dados obtidos de prontuário. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 75 anos, hipertensa, diabética, com passado de três acidentes vasculares encefálicos, último em 2000, com hemiparesia à esquerda. Encaminhada ao serviço de hematologia do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (UFAL) com diagnóstico de tricoleucemia variante. Apresentava hemoglobina 8,56 g/dL, leucócitos 27.600/mm³, linfócitos: 26.000/mm³, plaquetas 95.700/mm³ e esplenomegalia importante, imunofenotipagem de sangue periférico expressava positividade para CD11c forte; CD19; CD20 e CD22 forte intensidade, CD103, IgM de superfície, lambda e expressão fraca de CD5; negatividade para C10; CD23; CD25; CD38; CD123. Diante das comorbidades, optou-se por rituximabe monoterapia semanal. Após três aplicações, buscou pronto-atendimento com quadro de náuseas, vômitos, dispneia, desidratação e oligúria. Exames da entrada: creatinina 4,7 mg/dL; ureia 190 mg/dL, ácido úrico 14,5 mg/dL; potássio 9,5 mg/dL; leucócitos 300.000/mm³; DHL 500 mg/dL. Necessitou de terapia intensiva, hemodiálise, com reversão completa da disfunção renal e distúrbios eletrolíticos (creatinina 1,08 mg/dL; k:3,8 mg/dL; ácido úrico: 4,0 mg/dL), retorno da leucometria de base (leucócitos totais: 28.900 mm³). Interrompido tratamento por escara sacral extensa infectada. **Discussão:** A tricoleucemia e sua forma variante são raras neoplasias de células B maduras, com envolvimento da medula óssea, baço e sangue periférico e características imunofenotípicas específicas. A forma variante acomete mais idosos, tem sobrevida menor e pouca resposta aos análogos de purina. Rituximabe tem sido usado em associação a cladribina ou em monoterapia com taxas de resposta entre 25 e 80%. Flare tumoral tem sido descrito como aumento de lesão/leucometria relacionado ao tratamento, principalmente em portadores de leucemia linfóide crônica (em até 50% dos casos) e linfoma do manto tratados com lenalidomida. Relaciona-se ao uso de rituximabe, flare de IgM em portadores de macroglobulinemia de Waldenström (40% a 60%). No presente caso, a paciente apresentou aumento expressivo de leucometria associada a síndrome de lise tumoral clínica, com insufici-

ência renal dialítica após aplicação de 3 doses de rituximabe; com reversão completa do quadro após interrupção do tratamento e medidas clínicas intensivas. Não encontramos na literatura relato de flare tumoral em tricoleucemia ou sua variante. **Conclusão:** Descrevemos um caso de flare tumoral durante uso de rituximabe em paciente portadora de tricoleucemia variante. Apesar de evento incomum, destaca-se a gravidade do quadro e potencial reversão através da interrupção de tratamento e medidas intensivas. Não encontramos na literatura caso semelhante em tricoleucemia variante.

267 GAMOPATIA MONOCLONAL ASSOCIADO A LINFOMA LINFOCÍTICO DE PEQUENAS CÉLULAS: RELATO DE CASO

Luizon MP^a, Silva JBCB^b, Leger CS^a, Silveira A^a, Nobre ACH^a

^a Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, SP, Brasil

^b Clínica Medeiros, Campinas, SP, Brasil

Introdução: Gamopatias monoclonais caracterizam-se pelo aumento de imunoglobulina monoclonal. O envolvimento da medula óssea em algumas condições pode cursar com gamopatia monoclonal, como macroglobulinemia de Waldenström (MW), mieloma múltiplo (MM) e alguns tipos de linfoma. O linfoma linfocítico de pequenas células (LLPC) é considerado uma variante tumoral da leucemia linfocítica crônica (LLC). O mesmo tipo de célula é visto tanto na LLC como no LLPC. **Objetivo:** Relatar caso de paciente sob investigação de MM devido às manifestações clínicas e laboratoriais que recebeu diagnóstico de gamopatia monoclonal associado a LLPC. **Material e métodos:** Estudo feito através de dados do prontuário médico do paciente e revisão da literatura. **Relato de caso:** LL, 78 anos, masculino, foi encaminhado ao hematologista para investigação de MM devido a hipergamaglobulinemia monoclonal em exame de eletroforese de proteínas séricas, associada a anemia (restante do hemograma normal) e insuficiência renal. Além dos achados já descritos acima e que motivaram o encaminhamento, foram identificadas imunoglobulinas séricas dentro da normalidade, biópsia de medula óssea normal, mielograma normal e o seguinte perfil imunofenotípico, população de linfócitos B anômalos = 17,5%, com os seguintes marcadores positivos: cadeia leve kappa, CD19, CD20^{***}, CD23, CD200, CD45, CD79b, CD22, CD25, CD5^{*}, IgM, IgD. Também apresentou como resultado do exame de FISH a deleção do gene RB1. Em exame do gene MYD88 apresentou ausência de mutação L265P. No PET-CT obteve-se um estudo sem evidências de lesões hipermetabólicas. Assim, excluiu-se o diagnóstico de MM e definiu-se o de LLPC/LLC. **Discussão:** De acordo com os dados apresentados na literatura, pacientes com MM podem apresentar baixas dosagens de hemoglobina, além de insuficiência renal e elevada fração de gamaglobulina na eletroforese de proteínas séricas. O paciente relatado apresentava essas características e por isso iniciou-se investigação diagnóstica para essa neoplasia. Ao avaliar a medula óssea com menos de 1% de plasmócitos e perfil imunofenotípico de 17,5% de linfócitos clonais com CD56 e CD38 negativos, CD19, CD23, CD20, CD5, CD79b, CD200 e CD45 positivos, foi evidenciado que não se tratava de MM, e sim de outra doença linfoproliferativa crônica (segundo laudo, mais sugestivo de MW ou LLPC/LLC). De acordo com a literatura, a mutação L265P no gene MYD88 é associada com o diagnóstico de MW, o paciente em questão não apresentou essa mutação. Tal fato e mais a biópsia de medula óssea normal e ausência do aumento de IgM sérica descartaram MW. No PET-CT do paciente não foram apresentadas evidências de lesões hipermetabólicas, demonstrou também ausência de massas tumorais ou linfonodomegalias. Com isso, após a exclusão de MM, MW e linfoma de acometimento nodal, e a presença de deleção do gene RB1, definiu-se como diagnóstico LLPC/LLC apenas na medula óssea. **Conclusão:** O caso relata uma condição atípica, devido às características que levavam a um diagnóstico de MM e que após investigação recebeu diagnóstico de gamopatia monoclonal associado a LLPC/LLC.

268 HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS COM ACOMETIMENTO PERIANAL – RELATO DE CASO

Santos GM, Soares SS, Villela LS, Abreu MM, Leitão IT, Leite CA, Fonseca AG, Pozzobon EXH

Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A histiocitose de células de Langerhans é uma doença rara caracterizada por proliferação clonal de histiócitos que leva à destruição

ção tecidual. A morfologia e a imuno-histoquímica dos histiócitos assemelham-se às das células de Langerhans, que são células dendríticas especializadas encontradas na pele com expressão de CD1a, CD207 e proteína S100. À microscopia eletrônica, apresentam estruturas denominadas grânulos de Birbeck. O comportamento clínico é bastante variável, pode acometer órgãos como pele, linfonodos, pulmões, fígado, baço, medula óssea e sistema nervoso central (SNC). **Objetivo:** Relatar caso de paciente com HCL de envolvimento multissistêmico diagnosticada a partir de lesão perianal. **Material e métodos:** AMS, feminino, 41 anos, apresentava dor ao evacuar e hematociteza de início em dezembro de 2017. No mesmo período, cefaleia frontal, diátria e pulsátil sem associação com fotofobia, náuseas ou vômitos, além de poliúria e poli-dipsia (consumo em torno de 6L de água/dia). Amenorreia desde 2014. História de diabetes melito tipo 2 e dislipidemia. Ao exame anorretal, presença de lesão anal eritematosa, dolorosa, de bordos irregulares, com saída de secreção amarelada e fétida. **Resultados:** Exames laboratoriais: TSH: 6,85 mUI/L (0,5-5 mUI/L); T4 livre: 0,86 ng/dL (0,7-1,8 ng/dL); anti-TPO: 146,2 U/mL (< 15 U/mL); prolactina: 49 ng/mL (até 20 ng/mL); estradiol: 7,55 pg/mL (> 12 pg/mL); FSH: 1,92 mUI/mL (1,7 a 21 mUI/mL); LH: 0,9 (> 1,0 mUI/mL). Teste de privação hídrica/teste terapêutico: desmopressina evidenciou diabetes insipidus (DI) central. Inventário ósseo (tomografia computadorizada): ausência de lesões líticas. RNM sela túrcica: lesão com sinal isoíntenso em T1, levemente hipointenso em T2, hipercaptante de contraste, situada no hipotálamo, acometia corpos mamilares e infundíbulo da haste hipofisária. Biópsia anal: mucosa escamosa de margem anal sustentada por tecido conjuntivo fraco com denso infiltrado linfoplasmocitário difuso, por vezes formava nódulos. Há ocasionais plasmócitos e neutrófilos. Estudo imuno-histoquímico da amostra com positividade para CD1a e S100. **Discussão:** A HCL pode se manifestar de forma unifocal, multifocal ou multissistêmica, acomete mais frequentemente ossos, pele e hipófise. O envolvimento perianal é raro. As principais manifestações do SNC são DI, por infiltração da neuro-hipófise, e sintomas neurodegenerativos. Nossa paciente evidenciava envolvimento neuroendócrino e perianal. Os casos relatados na literatura descrevem eritema pruriginoso, que evoluiu com lesão verrucosa, plicoma ou fissura, até ulceração extensa e dolorosa, com sangramento vivo. Em revisão de Abdou e Taie, publicada em 2017, apenas 16 casos de HCL com envolvimento perianal foram descritos de 1984 até 2016. Desses, 14 manifestavam a lesão em contexto de acometimento multissistêmico, em concordância com este relato. No entanto, apenas um caso era do sexo feminino e 4 casos exibiam DI associado. No momento, a paciente está em tratamento com vimblastina e prednisona, segundo protocolo LCH-III, apresenta remissão das lesões perianais e controle do DI. **Conclusão:** O acometimento perianal pela HCL é extremamente raro, com poucos casos descritos em literatura. Entretanto, tal patologia deve ser lembrada no diagnóstico diferencial de ulceração perianal, principalmente quando acompanhada de sinais e sintomas classicamente associados à histiocitose.

270 LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS

Tedde BEL, Camargo CR, Lusvarghi JGM, Santos MNFD, Moura MMD, Silva ALJ, Borges CO, Oliveira JC, Júnior OR, Buka ML

Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de leucemia de células pilosas no Hospital de Base de São José do Rio Preto (HB-SJRP). **Metodologia:** Os dados foram obtidos de forma sistemática por meio de entrevista e revisão do prontuário, após autorização do paciente. **Relato de caso:** Masculino, 54 anos, sem comorbidades, procurou o serviço de hematologia por pancitopenia. Negava quaisquer sintomas. Apresentava-se descorado, baço não palpável e com macicez no espaço de Traube, sem demais achados relevantes. O hemograma evidenciou hemoglobina 11,4 g/dL, segmentados 700/mm³ e plaquetas 51.000/mm³, sorologias para HIV, HTLV, Chagas, VDRL, hepatite B e C negativas. Função hepática e renal sem alterações. O mielograma revelou hipocelularidade, presença de 0,8% de blastos e 50% de células linfóides, algumas com projeções citoplasmáticas curtas. Cariótipo 46XY. A biópsia de medula óssea apresentou-se com hiperplasticidade global devido a infiltrado linfóide difuso intersticial. A imuno-histoquímica revelou neoplasia de células linfóides B maduras, com 80%-90% das células da medula óssea, e marcadores CD20, CD25 e anexina positivas, compatível com leucemia de células

pilosas. Frente ao quadro clínico e laboratorial, optou-se por tratamento com cladribina, na dose de 0,14 mg/kg/dia por 5 dias. O paciente foi reavaliado semanalmente após o término da quimioterapia. Apresentou quadro de neutropenia febril de foco pulmonar após tratamento, foi feita antibioticoterapia conforme protocolo da instituição e prescrito filgrastim por 17 dias. Teve resposta medular satisfatória, com resolução do quadro de pancitopenia e atualmente em seguimento ambulatorial de rotina. **Discussão:** A leucemia de células pilosas é uma neoplasia indolente de células linfóides B pequenas e maduras. Representa cerca de 2% de todas as leucemias e menos de 1% das neoplasias linfóides. A idade média ao diagnóstico é de 50 a 55 anos, é quatro vezes mais incidente em homens em relação às mulheres. A maioria dos pacientes apresenta sintomas relacionados à esplenomegalia ou a citopenias. Aproximadamente um quarto dos pacientes é assintomático e são diagnosticados por achados acidentais de esplenomegalia ou diminuição dos níveis hematimétricos. A pancitopenia ocorre em 60% a 80% dos casos. Sua principal característica para suspeição diagnóstica são células de origem linfóide com projeção citoplasmática, que dão aspecto de pelos. O diagnóstico de certeza é dado pela imunofenotipagem ou imuno-histoquímica. A terapia é baseada em análogos de purina. **Conclusão:** A leucemia de células pilosas é uma neoplasia indolente de células linfóides B, crônica, rara e com bom prognóstico. Sem tratamento, a sobrevida média é de aproximadamente quatro anos. Embora o tratamento não seja curativo, a sobrevivência com terapia moderna é ligeiramente inferior à da população geral.

271 LEUCEMIA DE CÉLULAS T GRANULARES ASSOCIADA A SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Costardi JVV^a, Marotti ALMZ^a, Graziano L^b, Mazotti F^c, Cardoso RB^d

^a Médico Residente em Hematologia e Hemoterapia, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^b Graduando em Medicina, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^c Médico Preceptor da Área de Hematologia e Hemoterapia, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

^d Chefe da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil

Introdução: A leucemia de células T granulares (LCTG) é um tipo raro de doença clonal caracterizada pela infiltração periférica e/ou medular de células linfocíticas grandes hipergranulares associada a esplenomegalia e citopenias. Acomete faixas etárias mais avançadas e tem comportamento clínico indolente. **Objetivo:** Relatar um caso raro de leucemia T associada a síndrome mielodisplásica e morfologia celular atípica. **Relato de caso:** AMB, 74 anos, apresentava quadro de anemia refratária crônica em uso de eritropoietina, ácido fólico e vitamina B12. Não havia relato ou queixa de infecções recentes ou de repetição. Ao exame físico, apresentava esplenomegalia e ausência de linfonodos palpáveis. Exames iniciais: Hb 7,9 g/dL; leucócitos 4.540/mm³ (com 3.840/mm³ linfócitos) e plaquetas 160.000/mm³; função renal e hepática e sorologias sem alterações. A avaliação de medula óssea, além da moderada hiperplasticidade e das alterações displásicas, apresentava linfocitose caracterizada por linfócitos maiores, núcleo convoluto e citoplasma granular. Imunofenotipagem: aumento da população linfóide T CD8+ (50,69%) e CD3 (61%), com inversão da relação CD4/CD8 (0,21). Menor intensidade do antígeno CD5 e expressão bimodal, com perda parcial de CD7 com a população normal residual. Coexpressão dos antígenos TCR alfa-beta e TCR gama-delta. Coexpressão dos antígenos associados à diferenciação NK (cd16/cd56) compatível com leucemia de células-T granulares. O paciente iniciou tratamento com agentes alquilantes com melhoria importante da anemia e remissão da esplenomegalia. **Discussão e conclusão:** A LCTG compreende cerca de 2%-5% de todas as malignidades de células T ou NK. Esse tipo de leucemia está na intersecção de doença linfoproliferativa, inflamação crônica e autoimunidade (principalmente artrite reumatoide). Na LGLG-T indolente, como no caso, são comuns as citopenias, a esplenomegalia, normalmente leve a moderada em 20%-50% dos casos. Morfológicamente, as células são grandes, com citoplasma abundante, com grânulos azurófilos. Imunofenotipicamente, são positivas para CD3+, CD4-, CD8+, CD16+, CD56-, CD57+ e, algumas vezes, HLA-DR+. A variante agressiva de LCTG expressa CD3+ E CD56+, como no nosso caso, porém nosso paciente apresentou comportamento indolente. Apesar dos avanços na etiopatologia, no diagnóstico e tratamento, a raridade da doença difi-

culta sua plena caracterização e consequentemente melhor terapêutica. Essa patologia deve fazer parte do diagnóstico diferencial de linfocitoses associadas ou não a citopenias.

272 LEUCEMIA DE LINFÓCITOS GRANDES GRANULARES T EM PACIENTE COM ARTRITE REUMATOIDE: RELATO DE CASO

Paiva AVC, Moura EC, Sousa BC, Neto MN, Congo P, Silveira MP, Camargo FS, Silva DE, Filho AHZ

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente com diagnóstico de leucemia de linfócitos grandes granulares T (LGL-T), doença onco-hematológica que tem relativa raridade, portanto é pouco conhecida e subdiagnosticada. **Relato de caso:** Paciente feminino, 60 anos, com quadro de neutropenia severa assintomática, havia cerca de 10 meses. Como história patológica pregressa apresentava artrite reumatoide em tratamento com leflunomida. Inicialmente suspensa a medicação pelo reumatologista, que achou ser a causa da neutropenia, porém sem melhoria após 30 dias. Encaminhada para investigação hematológica, apresentava neutropenia grau 4, linfocitose persistente de $5.783/\text{mm}^3$ e manchas de Gumprecht no hemograma. A primeira hipótese diagnóstica foi de leucemia linfocítica crônica com neutropenia imune. Solicitada imunofenotipagem de sangue periférico que demonstrou: 68% de células T maduras que expressam CD3 de membrana, CD8, CD2 e CD5 baixa intensidade, CD7 de baixa intensidade e coexpressão do antígeno CD57. Entre as neoplasias de células T maduras, a expressão do CD57 ocorre mais frequentemente na leucemia de células grandes granulares tipo comum, favorece o diagnóstico de leucemia de linfócitos grandes granulares T CD8+. A clonalidade T (TCRB) detectou a presença de rearranjos clonais na amostra. Exame físico e US de abdome sem visceromegalias. Após suspensão de aproximadamente 30 dias de leflunomida e diagnóstico de LGL, foi iniciado metotrexato oral, 1x/semana. Após 60 dias de uso, ainda sem melhoria da neutropenia. **Discussão:** Os grandes linfócitos granulares constituem um distinto subtipo de células linfoides, representa cerca de 10%-15% do total de células mononucleares no sangue periférico de um adulto. A maioria dessas células (85%) é derivada da linhagem de linfócitos natural killer CD3-, as 15% restantes são provenientes da linhagem de linfócitos T CD3+. A LGL compreende cerca de 2%-5% de todas as malignidades de células T ou NK. A forma LGL-T indolente representa mais de 80% dos casos, com maior acometimento entre os idosos. Na LGL-T indolente são comuns as citopenias (principalmente a neutropenia). Esplenomegalia (normalmente leve a moderada) acomete 20%-50% dos pacientes, hepatomegalia é evidente em 10%-20% dos casos. Já a linfadenomegalia é mais rara. Febre, sudorese noturna e perda de peso (sintomas B) se manifestam em 20%-40% dos pacientes. A etiologia dessa doença é desconhecida, mas sabe-se que entre os portadores de LGL-T indolente é comum a associação com doenças autoimunes, especialmente a artrite reumatoide, a qual pode estar presente em até 30% dos casos. Esse tipo de leucemia deve ser investigado em casos de citopenia inexplicável e alto número de grandes linfócitos granulares. É uma doença que atinge, em média, pacientes com 60 anos e, desses, 50% são diagnosticados devido à ocorrência de infecções de repetição. **Conclusão:** Este caso apresenta uma paciente que tem diversos parâmetros indicativos de LGL-T. Inicialmente não foi a primeira hipótese diagnóstica, dada a raridade da doença, então pouco se lembra dessa patologia. Porém, em uma avaliação retrospectiva, linfocitose discreta persistente, neutropenia severa, idade e presença de artrite reumatoide fazem consistente a hipótese diagnóstica. Assim, ressaltamos a importância de se lembrar e investigar a LGL nesses casos.

273 LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA COM INFILTRAÇÃO DE SNC – UM RELATO DE CASO

Santos JKF, Rezende MJA, Ribeiro ACB, Gutierrez GP

Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A leucemia linfóide crônica é uma síndrome linfoproliferativa crônica caracterizada pelo acúmulo de linfócitos em diferentes tecidos. A doença apresenta amplas manifestações clínicas e complicações, com maior acometimento nos idosos do sexo masculino e brancos. Há evolução para um processo mais grave em cerca de 10% a 30%

dos casos. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com LLC com infiltração do sistema nervoso central. Fez-se uma busca ativa de artigos na base de dados Scielo. **Relato de caso:** JAVG, masculino, 86 anos, diagnosticado em 2006 com LLC e antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva direita, câncer epidermoide de couro cabeludo, face e MIE, o qual foi submetido a duas intervenções cirúrgicas, em 2016 e em 2018, respectivamente. Foi diagnosticado hipotireoidismo em 2017, com bócio adenomatoso e hipertrofia prostática benigna, está em acompanhamento com urologista. Em 2019 foi identificada progressão do quadro com anemia, adenomegalia, esplenomegalia e diplopia, devido a infiltração no SNC. Dessa forma, iniciou-se a terapêutica com rituximabe/clorambucil, 6 ciclos, resposta hematológica completa, porém com toxicidade grau 4 em MO e quadro de sepse por infecção pulmonar bacteriana e fúngica, complicada com derrame pleural bilateral, anasarca, FA e hipertensão pulmonar após período de neutropenia severa. A doença apresenta-se atualmente estável, com adenomegalias e diplopia ausentes pós-QTx. Devido ao bom controle do quadro e considerando a toxicidade severa enfrentada pelo paciente, foi suspensa a QTx com R-Clorambucil até reavaliação clínica e laboratorial. **Discussão:** O caso descrito refere-se a um paciente com LLC desde 2006. Até 2012, foi apresentada boa evolução, LLC 0A de Rai/Binet. Entretanto, evoluiu a partir de 2015 com uma série de complicações já citadas. Devido à evolução do quadro, o tratamento foi modificado, optou-se pela quimioterapia com rituximabe/clorambucil, que apresentou bom resultado hematológico, contudo houve toxicidade grau 4. A análise dessa evolução, com momentos de melhoria, pioria e necessidade na mudança do tratamento, constata o que a literatura traz sobre a LLC associada ao SNC, pois a hipótese existente é que o acometimento desse por células mudadas interfira no tratamento da doença, uma vez que aquelas, como não são atingidas pelo quimioterápico, retornam aos demais sistemas do corpo, repovoam a medula com células leucêmicas. Com isso, o paciente tem momentos de estabilização devido a um novo tratamento, mas volta a piorar devido à dificuldade dos quimioterápicos de atingir o SNC. **Conclusão:** A LLC mostra-se como uma patologia que não requer tratamento em casos assintomáticos, mas um controle de sintomas, caso esses se manifestem. Com a possibilidade de amplas manifestações clínicas e complicações, é de grande importância o desenvolvimento de estudos sobre a doença e tratamentos menos invasivos, como o transplante de medula óssea alogênica, que pode ser usado para a cura da leucemia linfóide crônica. Entretanto, pela agressividade do procedimento, não é comumente feito.

274 LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA DE CÉLULAS T: RELATO DE CASO E BREVE REVISÃO DE LITERATURA

Santos AS^a, Santos HHM^a, Lucas LF^b, Santos LS^a, Santos MM^a, Nascimento RJM^a

^a Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

^b Hospital Santa Izabel, Salvador, BA, Brasil

Introdução: A leucemia prolinfocítica de células T (LPL-T) é uma neoplasia hematológica de células maduras rara, agressiva e que está associada com um prognóstico desfavorável. A LPL-T é caracterizada por uma proliferação de prolinfócitos de tamanho pequeno a médio de origem pós-tímica, pode ter envolvimento em sangue periférico, medula óssea, linfonodos, fígado, baço e pele. A LPL-T ocorre em aproximadamente 2% de casos de leucemias linfocíticas maduras em adultos acima de 30 anos, com mediana de 65 anos e frequência muito rara em indivíduos abaixo dos 30 anos. O diagnóstico é baseado em características clínicas, morfológicas, imunofenotípicas, citogenéticas e moleculares. **Objetivo:** Relatar um caso de leucemia prolinfocítica de células T. **Relato de caso:** Paciente feminina, 86 anos, assintomática, ex-tabagista, portadora de hipertensão, diabetes tipo II e dislipidemia. Os antecedentes cirúrgicos incluem colecistectomia, apendicectomia, herniorrafia umbilical e exérese de cisto ovariano. Relatado como antecedente familiar um óbito por leucemia de subtipo desconhecido em irmão. Faz uso dos seguintes medicamentos: Valsartana, Rosuvastatina, Furosemida, Espironolactona e Stanglit. Foi encaminhada ao serviço de hematologia devido a alteração de hemograma durante a feitura de exames de rotina. Os exames laboratoriais evidenciaram anemia, leucocitose à custa de linfócitos e sem alterações plaquetárias. Os testes sorológicos e imunológicos foram não reagentes para HTLV e fator reumatoide e mostrou reatividade para *Trypanosoma cruzi* IgG único e creatinina não reagente. Função renal comprometida, com ácido úrico e creatinina elevados e taxa de filtração glomerular diminuí-

da. Demais exames de função hepática e tireoidiana sem alterações. A análise citomorfológica evidenciou aumento de células linfóides de tamanho pequeno a médio, contorno nuclear por vezes irregular, cromatina condensada, citoplasma basofílico e nucléolos visíveis. O estudo imunofenotípico identificou a presença de 78% de linfócitos T anômalos com expressão positiva para citCD3, sCD3, CD26, CD99 e TCR- $\alpha\beta$. Evidenciada hiperexpressão de CD5 e CD7, hipoexpressão de CD2 e CD45 e predomínio de dupla negatividade para CD4 e CD8. O marcador TCL1 foi expresso fortemente positivo. Os marcadores CD1a, CD10, CD13, CD16, CD19, CD20, CD33, CD34, CD38, CD56, CD57, citCD79a, CD94, CD117, HLA-DR, TCR $\gamma\delta$, MPO e TdT resultaram negativos. Os achados morfológicos e imunofenotípicos eram compatíveis com LPL-T. **Discussão:** A LPL-T é uma neoplasia hematológica rara, descrita pela primeira vez em 1973. O curso da doença é agressivo, com mediana de sobrevida de um a 2 anos. A análise clínica e morfológica não permite a diferenciação entre as leucemias prolinfocíticas de células T e B, a imunofenotipagem e o estudo citogenético e molecular são indispensáveis para a elucidação diagnóstica. A terapêutica com o anticorpo humanizado alemtuzumabe é uma boa opção tanto para os pacientes com LPL-T indolentes quanto em estado avançado da doença e o transplante de células-tronco hematopoéticas é indicado para os pacientes em remissão completa. **Conclusão:** Essa desordem linfoproliferativa é incomum, com manifestações inespecíficas e evolução desfavorável. O diagnóstico ágil e preciso em conjunto com tratamento adequado é imprescindível para evitar complicações características da doença, como também relacionadas ao tratamento.

275 LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA T: RELATO DE CASO

Duarte FOC, Petrocchi JA, Ramos IG, Mesquita FP, Silva AF, Gonçalves JPP, Sales TM, Andrade AMCS, Hugo CPC, Araújo SSS

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Descrever diagnóstico, tratamento e evolução de paciente com leucemia prolinfocítica T (LPL-T). **Material e métodos:** Relato de caso através de coleta de dados do prontuário médico e exames laboratoriais. **Relato de caso:** MRO, sexo fem., 77 anos, diagnóstico prévio de HAS, DRC grau 3 e dislipidemia, encaminhada ao serviço de hematologia do HC-UFMG em fev/2018 com quadro de linfocitose persistente em revisão laboratorial desde nov/2017. Assintomática, sem linfonodomegalia, baço ou fígado palpáveis. Hemograma com linfocitose (134.930/ μ L), anemia (Hb: 10,2 g/dL) e plaquetopenia (146.000/ μ L). Perfil fenotípico de doença linfoproliferativa de linhagem T, suspeita de LPL-T corroborada por achados de morfologia de sangue periférico (94% de prolinfócitos). Evoluiu em 2 meses com perda ponderal, astenia, dispneia, parestias e zumbido. Revisão laboratorial com piora de hemograma e disfunção renal aguda. TC e RNM craniana sem achados que justificassem o zumbido. Submetida a quimioterapia com esquema FC (fludarabina, ciclofosfamida) adaptado em abril/2018: não foi usada mitoxantrona, uso de dose ajustada de fludarabina 10 mg/m² devido à condição clínica e disfunção renal. Pequeno impacto em leucometria, sem lise tumoral. Recebeu 2º ciclo de FCM adaptado (dose de fludarabina 15 mg/m²) em maio/2018. Manteve-se refratária. Optou-se, então, por feitura de 3º e 4º ciclos de FCM sem ajustes em junho e ago/2018 com queda de leucometria, sem lise tumoral. Apresentou candidíase oral e mucosite grau I. Reinternada por neutropenia febril de foco pulmonar, piora da anemia (Hb: 6,1), plaquetopenia (10.000/ μ L) e hematoma subdural agudo. Óbito em 01/09/2018. **Discussão:** LPL-T é uma entidade rara, responsável por < 2% dos casos de leucemia linfóide. Acomete idosos (mediana: 61 anos), mais comum no sexo masculino (Garand et al., 1998). Até 15% dos casos são assintomáticos, demais se apresentam com sintomas B e linfocitose expressiva. Anemia e trombocitopenia ocorrem em metade dos casos, esplenomegalia em dois terços e geralmente volumosa, hepatomegalia e/ou linfadenopatia também em metade. Manifestações cutâneas ocorrem em até 20% dos pacientes; edema periorbital e/ou conjuntival tem relativa frequência e parece ser característico de LPL-T, acometimento SCN é raro (10%) (Matutes et al., 1991). A fase indolente pode se estender a vários anos. No entanto, a progressão é inevitável e de evolução rápida (Garand et al., 1998). Os prolinfócitos são células de tamanho médio, citoplasma basofílico, elevada relação núcleo-citoplasma e nucléolos proeminentes. Fenótipo pós-tímico (Matutes et al., 1991). Cariótipos complexos com anormalidades recorrentes são vistos em > 90% dos casos. Não há estudos clínicos randomizados na literatura. Pacientes na fase indolente são conduzidos com a estratégia *watch and wait* (Garand et al., 1998).

Resposta limitada e pouco sustentada à quimioterapia convencional com CHOP (Matutes et al., 1991). Alemtuzumabe promove resposta global em > 90%, mas recaída invariavelmente ocorrerá (Dearden et al., 2012). FCM apontou resposta global de 68% que aumentou para 90% quando associado ao alemtuzumabe (Hopfinger et al.). Tratamento potencialmente curativo com TMO alogênico é geralmente impeditivo devido a idade e status performance. **Conclusão:** LPL-T é uma doença rara e agressiva. O diagnóstico deve ser feito com integração de diversas técnicas laboratoriais existentes. Há pouca evidência robusta disponível com relação ao tratamento.

276 LINFOCITOSE CRÔNICA ASSOCIADA A LINFÓCITOS BINUCLEADOS – UMA CARACTERÍSTICA-CHAVE PARA O DIAGNÓSTICO DE LINFOCITOSE B POLICLONAL PERSISTENTE

Neto ANA, Takih IY, Silva RG, Maekawa YH, Santos MGD, Silva MCA, Perazzio ADSB, Chauffaille ML, Sandes AF

Grupo Fleury, Brasil

Objetivo: Descrever as características clínicas, morfológicas e imunofenotípicas de três casos de linfocitose B policlonal persistente (LBPP) diagnosticados em nossa instituição entre 2010 a 2019. **Relato de caso 1:** Mulher, 30 anos, tabagista, em investigação de linfocitose havia 7 anos e hepatoesplenomegalia leve. A paciente apresentava leucocitose (19,1 x 10⁹/L) com linfocitose (13,26 x 10⁹/L) e o restante dos parâmetros do hemograma estava dentro dos padrões de normalidade. O estudo citomorfológico demonstrou a presença de alguns linfócitos binucleados. O perfil imunofenotípico demonstrou a presença de 53,5% (10,2 x 10⁹/L) de linfócitos B maduros, policlonais (relação kappa/lambda = 1:1), positivos para CD19, CD20, CD27, CD79b e imunoglobulinas de cadeia pesada IgM e IgD, caracterizaramo um perfil de linfócitos B de memória. O cariótipo de sangue periférico foi normal, com 14 metáfases analisadas, e o estudo de histocompatibilidade demonstrou a presença do fenótipo HLA-DR4 (HLA-DRB1*0407). **Relato de caso 2:** Homem, 27 anos, em investigação de linfocitose. Os achados hematológicos consistem em leucocitose (15,7 x 10⁹/L) e linfocitose (9,3 x 10⁹/L), com presença de linfócitos bilobulados. O perfil imunofenotípico demonstrou a presença de 39% (6,1 x 10⁹/L) de linfócitos B maduros policlonais (relação kappa/lambda = 1:1) e que coexpressam os antígenos CD19, CD20, FCM-7, CD79b, IgM e IgD, mas não expressam os antígenos CD5 e CD10. **Relato de caso 3:** Mulher, 46 anos, com linfonodomegalia cervical e inguinal de 1 cm, leucocitose (27,5 x 10⁹/L) e linfocitose (22,5 x 10⁹/L) havia 3 meses, com presença de linfócitos binucleados. O perfil imunofenotípico demonstrou a presença de 70% de linfócitos B maduros, policlonais (relação kappa/lambda = 2:1) e que coexpressam os antígenos CD19, CD20, FCM-7, CD79b e imunoglobulinas de cadeia pesada IgM e IgD, mas não expressam os antígenos CD5 e CD10. **Discussão e conclusão:** A presença de linfócitos B maduros policlonais e sem marcadores anômalos, em associação ao quadro de linfocitose com frequentes linfócitos binucleados, é achado que favorece o diagnóstico de linfocitose B policlonal persistente nos casos descritos. A imunofenotipagem demonstrou a expansão de linfócitos B de memória CD19+/CD27+/CD5-/CD10-/CD38-/IgM+/IgD+. Apesar de a LBPP estar associada ao fenótipo HLA-DR7 em 88% dos casos, o único paciente pesquisado demonstrou presença do fenótipo HLA-DR4. A incidência de LBPP é desconhecida, uma vez que a maioria dos casos é assintomática, subnotificada ou subdiagnosticada. Apesar de ser considerada benigna, pessoas com LBPP apresentam maior incidência de linfoma e tumores sólidos, é de grande importância o acompanhamento clínico em longo prazo. O diagnóstico e o reconhecimento da LBPP se fazem importantes a fim de evitar procedimentos diagnósticos desnecessários e até mesmo medidas terapêuticas mais agressivas.

277 MICRORNAS AND PROTEIN KINASE AKT GENE EXPRESSION, AND IL-4 PLASMA LEVELS EVALUATION AND THEIR IMPORTANCE IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL) PATHOGENESIS

Gomes LC^a, Araújo SSS^a, Resende RR^a, Parreira RC^b, Ferreira CN^a, Duarte RCF^a, Mota APL^a, Carvalho MDG^a, Sabino AP^a

^a Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

^b Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brazil

Aims: The present study aimed to evaluate markers with prognosis potential focusing on AKT protein kinase and microRNAs (miRNAs or miRs) expression and on quantification of IL-4 plasma levels in patients with CLL compared to controls. **Material and methods:** We evaluated 80 patients diagnosed with CLL at the Hematology Service of the Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais. As a control group, 75 individuals, apparently healthy and without previous history of leukemia, were also evaluated. The AKT and microRNAs gene expression were assessed by quantitative PCR (qPCR) and IL-4 plasma levels were determined by the ELISA immunoassay. **Results:** There was a significant increase in AKT gene expression in patients when compared to the controls ($p = 0.017$). When the patients were stratified according to the Binet groups, a significant difference was observed between the groups, being this protein kinase most expressed in the B+C group ($p = 0.013$). As for miRNA expression, miR-let-7b and miR-26a were reduced in CLL patients. However, no significant differences were observed in these microRNAs' gene expression when comparing the patients between the Binet (A versus B+C) groups. IL-4 had a higher plasma concentration in controls when compared to patients ($p < 0.001$) and there were no significant differences when comparing the Binet groups. **Discussion:** The reduction of IL-4 in patients can be attributed, in part, to the reduction of T lymphocytes in these patients. The AKT protein kinase is involved in the signaling cascade that occurs with activation of BCR receptor that leads to increased survival of lymphocytes in CLL and protection against the process of cell death induction and the reduction of microRNAs are also related to cell survival. **Conclusion:** Increased AKT protein kinase and the reduction of miR-let-7b and miR-26a, both tumor suppressors, in CLL patients may explain increased lymphocyte survival in these patients and could be used as poor prognostic biomarkers.

278 O TRATAMENTO COM IBRUTINIBE E SUA EVOLUÇÃO NA LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA: UM RELATO DE CASO

Raab ATO^a, Malta LBB^a, Vieira GC^a, Grattapaglia RPA^a, Carmo CBCD^a, Nunes TA^a, Rezende MJA^a, Ribeiro ACB^a, Santos JKF^a, Neto JVP^b

^a Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil

^b Centro de Câncer de Brasília (Cetro), Brasília, DF, Brasil

Introdução: A leucemia linfóide crônica (LLC) é uma desordem linfoproliferativa de progressão lenta e associada principalmente a linfócitos B. É caracterizada por um crescimento desordenado de linfócitos não funcionais, que se acumulam no sangue e em outros tecidos. A doença acomete principalmente idosos do sexo masculino e apresenta amplas manifestações clínicas. O ibrutinibe, uma droga oral que bloqueia a via de sinalização dos linfócitos B, inicialmente foi aprovado apenas para tratar doença refratária ou de alto risco, mas atualmente desempenha em grande um papel no tratamento dessa doença e passou a englobar mais categorias de pacientes. **Objetivo:** Apresentação da evolução após 46 meses de uso do quadro clínico de um paciente diagnosticado com LLC aos 63 anos e tratado com ibrutinibe (426 mg/dia). **Relato de caso:** PGRC, feminino, 76 anos, com diagnóstico prévio de leucemia linfóide crônica (LLC-B) estágio 0A em progressão com anemia e linfocitose, em tratamento com rituximabe + clorambucil, ciclo 1 em maio de 2015, referia astenia moderada havia 7 anos. Há 4 anos apresenta progressão da doença com duplicação linfocitária em 3 meses mais anemia, plaquetopenia e del(17p)/Mut P53, iniciou-se assim a adesão de ibrutinibe (420 mg/dia) em julho de 2015. Negou diarreia, sangramentos, palpitações, febre, sudorese e adenomegalias até então. Ao exame físico apresentou MVF com estertores inspiratórios em BE; concluiu-se um quadro de pneumonia com exames laboratoriais. Havia 1 ano apresentou hipogamaglobulinemia com IVAS de repetição, tratada por reposição com imunoglobulina humana desde setembro de 2018. Apresentava havia 7 anos DM II controlado com Amaryl, HAS controlado com iosartana + rasilex 300, síndrome demencial associada a microangiopatia cerebral tratada com lexapro e exelon. **Discussão:** No caso em específico, foi possível observar um quadro de LLC com progressão em anemia dependente de transfusão e pesquisa de doença residual, linfocitose e astenia moderada acompanhada de quadro de distúrbio de memória. Após 3 ciclos de QTx com RFC, houve uma resposta hematológica completa. Entretanto, em 3 meses, houve progressão da doença com duplicação linfocitária, anemia, pla-

quetopenia e deleção do braço curto do cromossomo 17. Após um ciclo com rituximabe + clorambucil não houve resposta objetiva. Dessa forma, optou-se por dois ciclos de rituximabe + metilprednisolona e, posteriormente, tratamento com ibrutinibe. Devido ao bom controle da linfocitose e à recuperação da hematimetria, além de resposta hematológica completa com estabilização da doença, decidiu-se manter o tratamento com ibrutinibe contínuo e reposição com imunoglobulina humana. **Conclusão:** O uso contínuo do medicamento ibrutinibe após 46 meses de adesão ao tratamento mostrou-se essencial para a evolução do paciente após progressão da doença, uma vez que seu uso garantiu o controle do quadro linfocitário, bem como a recuperação da hematimetria.

279 PSEUDOLINFOMA INDUZIDO POR FENITOÍNA: RELATO DE CASO

Silva AHC^a, Botelho LFB^a, Filho WAF^a, Figueiredo SDFA^a, Fernandes AAS^a, Gomes BN^a, Abrantes MBSO^a, Filho SLAL^a, Oliveira LDM^b, Lima HD^a

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

^b Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de pseudolinfoma induzido por fenitoína, propagar conhecimento acerca de um efeito adverso pouco frequente na prática clínica. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, documental, em formato de relato de caso clínico de paciente acompanhado, periodicamente, em uma clínica privada na cidade de João Pessoa, Paraíba, Brasil. Após análise de prontuário e resultados de exames registrados, confrontou-se a literatura sobre o tema. **Relato de caso:** Paciente masculino, 77 anos, usuário regular de fenitoína, valproato de sódio, memantina e amitriptilina, com quadro clínico inicial de dor abdominal de forte intensidade em surtos, hepatoesplenomegalia e ascite, apresentava, também, ao longo da doença, hérnias inguinais bilaterais. Análise laboratorial apontou hemoglobina 11,9 g/dL, hematócrito 35,3%, leucócitos 4400/mm³ (segmentados 62%, linfócitos 19%), plaquetas 188.000/mm³, reticulócitos 0,8%, creatinina 1,59 mg/dL, ferritina 325 mg/dL, albumina 3,05 g/dL, γ 2,09 g/dL (LSN: 1,75 g/dL), anti-CMV IgG reagente (R) e IgM não reagente (NR), FAN NR, anti-HIV 1 e 2 NR, HBsAg NR, anti-HBc total NR, anti-HBs NR, anti-HCV NR, anti-HAV IgG R, anti-HTLV 1 e 2 NR. Ureia, AST, ALT, FA, GGT, LDH, BTF, α 1, α 2 e β 1 dentro dos padrões de normalidade. À imagiologia, evidenciaram-se linfadenomegalias retroperitoneais e mesentéricas associadas. Ultrassonografia de tireoide, tomografia de tórax e de crânio dentro dos limites da normalidade. Biópsia hepática percutânea e análise da citologia do líquido ascítico não permitiram definir a etiologia do quadro. Foi feito, também, aspirado de medula óssea, com presença de leves sinais de mielodisplasia, mas mielograma e imunofixação em soro dentro dos limites de normalidade. Após exclusão de quadro cirrótico e infeccioso para embasar os achados, foi aventada a hipótese de que as linfoproliferações estariam correlacionadas a um efeito colateral, raramente descrito, da fenitoína. Confirmou-se essa hipótese, após substituição de tal fármaco por topiramato, com consequente resolução do quadro. **Discussão:** Linfoproliferações droga-induzidas podem se manifestar como hiperplasia linfóide, pseudolinfoma, pseudo-pseudolinfoma e linfoma maligno. No caso em questão, observou-se manifestação do pseudolinfoma. Pseudolinfomas fenitoína-induzidos são descritos como de células T, que facilitam transformação blástica e reduzem função supressora, estimulam, assim, resposta linfocitária exagerada a antígenos externos. Com a suspensão do anticonvulsivante, houve regressão da hiperproliferação ganglionar, de modo que foi possível associar tal evento ao uso crônico da fenitoína. Em alguns casos, cita-se a necessidade de associar corticoterapia para completa remissão. A significância de relatar esse efeito colateral da fenitoína reside na descrição de linfoma maligno no seguimento em longo prazo em alguns desses pacientes, quando, então, passam a apresentar um pseudo-pseudolinfoma, esse é um diagnóstico diferencial possível apenas mediante acompanhamento periódico. **Conclusão:** A rara manifestação de pseudolinfoma fenitoína-induzido tem insuficiente relato na literatura, é classicamente descrita pela dermatologia. O diagnóstico acontece mediante a supressão da fenitoína com melhoria do quadro. É importante fazer acompanhamento em longo prazo do paciente, com o intuito de estabelecer diagnóstico diferencial com pseudo-pseudolinfoma.

280 PÊNFIGO PARANEOPLÁSICO ASSOCIADO A LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA: RELATO DE CASO

Eguez DAG, Marques FM, Souto EX, Souza ARV, Graça AP, Melillo KP, Perobelli LLM

Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As síndromes paraneoplásicas dermatológicas podem ocorrer em 7% a 15% dos pacientes com câncer e podem preceder o diagnóstico da malignidade de base, são o primeiro sinal de uma neoplasia desconhecida. Entre as neoplasias associadas ao pênfigo paraneoplásico, as mais frequentes são as linfoproliferativas (84% dos casos), como a leucemia linfocítica crônica (LLC). O diagnóstico depende da correlação clínica e histopatológica. **Objetivo:** Relatar um caso de pênfigo paraneoplásico associado a LLC em progressão, com resposta após terapia direcionada. **Relato de caso:** Paciente masculino, 76 anos, natural da Bahia, há 4 anos em São Paulo. Diagnóstico de LLC em 2017, em outro serviço, e uso de quimioterapia com clorambucil e prednisona por três ciclos, com relato de interrupção do tratamento por alterações de glicemia. Surgimento de lesões na cavidade oral, ulceradas, dolorosas, associadas a pequenas bolhas na região cervical e membros 6 meses antes da admissão. Procurou outro serviço, no qual recebeu diagnóstico de “fogo selvagem” e iniciou tratamento com prednisona e carbamazepina. Fez biópsia de pele em outro serviço com resultado sugestivo de dermatite liquenoide. Evoluiu posteriormente com pioria clínica: disseminação das lesões bolhosas para membros superiores e tórax, que evoluíram para placas ulceradas, bastante dolorosas. Internou em outro serviço, no qual recebeu novamente prednisona e foram interrompidas drogas de uso prévio (bactrim, aciclovir e fluconazol) por suspeita de farmacodermia. Associado ao quadro dermatológico, apresentava anemia (sem hemólise) e progressão das linfonodomegalias. Hemograma da admissão: hemoglobina: 6,5 g/dL, leucócitos: 430.000/mm³, células linfóides: 80%, plaquetas: 60.000/mm³. Apesar de não dispormos da imunofluorescência direta para concluir o diagnóstico, o caso foi conduzido como pênfigo paraneoplásico. Foi tratado com prednisona na dose de 40 mg/dia e iniciado tratamento quimioterápico com rituximabe e clorambucil. Recebeu antibioticoterapia devido à coleção purulenta em panturrilha esquerda. Evoluiu com melhora clínica, hematológica e dermatológica. Hemograma da alta: hemoglobina: 10 g/dL, leucócitos: 60.000/mm³, plaquetas: 100.000/mm³. **Discussão e conclusão:** A etiologia do pênfigo paraneoplásico pode estar ligada a uma resposta imune humoral e suas manifestações clínicas envolvem múltiplos órgãos. O tratamento com agentes imunossupressores pode resultar em alguma redução da doença, mas o prognóstico é considerado ruim. As complicações mais graves incluem sepse, sangramento gastrointestinal, falência multiorgânica e insuficiência respiratória. Relatamos um quadro em que a presença do pênfigo paraneoplásico reforçou a indicação de tratamento da neoplasia. Em alguns casos, a quimioterapia pode contribuir para o controle da doença dermatológica.

281 RELATO DE CASO DE LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS EM ADULTO

Silva ACV^a, Moura MCN^a, Moura HC^a, Santos IMFD^a, Aroucha AQSM^a, Costa MFH^a, Lopes ACC^a, Junior VRS^b

^a Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

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

Objetivo: Relatar caso de leucemia de células pilosas diagnosticado e tratado no Serviço de Hematologia do Instituto de Medicina Integral de Pernambuco (IMIP). **Material e métodos:** Estudo do tipo relato de caso feito através de revisão de prontuário, no Instituto de Medicina Integral de Pernambuco (IMIP), no primeiro semestre de 2019. **Relato de caso:** Homem de 54 anos, natural e procedente do Recife, procurou atendimento médico por quadro de astenia, palidez, febre e perda de peso havia cerca de 6 meses. Na investigação diagnóstica, evidenciou-se pancitocitopenia. As sorologias feitas no atendimento, hepatites B e C, citomegalovírus, herpesvírus, toxoplasmose, HIV e HTLV, foram todas negativas. Solicitado mielograma, feito em dezembro de 2018, o qual mostrou setor linfoplasmocitário com 48% de células pilosas, apresentava projeções semelhantes a pelos, sugestivo de leucemia de células pilosas. A imunofenotipagem de material medular confirmou o diagnóstico de leucemia de células pilosas. Exames sequenciais evidenciam persistência da pancitopenia, com necessidades transfusionais, e

paciente foi internado na unidade em fevereiro de 2019. Feita tomografia de abdome total e tórax, com presença de esplenomegalia de 17,5 cm, fígado de dimensões normais e linfonodos mediastinais aumentados. Iniciado tratamento quimioterápico com cladribina, em fevereiro de 2019. Apresentou neutropenia febril no 7º dia após quimioterapia, iniciou-se tratamento com antimicrobiano. Hemocultura de sangue de cateter evidenciou *E. coli* sensível a meropenem, foi ajustado tratamento com a medicação. Um mês após a alta, paciente apresentou diarreia invasiva, com neutropenia febril, foi tratado, em regime hospitalar, com recuperação clínica e consequente alta hospitalar. **Discussão:** A leucemia de células pilosas (LCP) é uma leucemia crônica de células B, de curso indolente, rara, corresponde a cerca de 2% de todas as leucemias, caracterizada principalmente por citopenias e esplenomegalia importante. No presente caso, o paciente apresenta as manifestações clássicas da doença e também a epidemiologia mais comum – sexo masculino, idade média de 50 anos. Cerca de um quarto dos pacientes portadores de LCP apresenta desconforto abdominal decorrente da esplenomegalia, pode ocorrer ruptura esplênica. No entanto, o paciente do relato não apresentava queixas abdominais. A indicação de tratamento para doença consiste em presença de citopenias significativas, com neutrófilos abaixo de 1.000/microL, hemoglobina abaixo de 11 g/dL e plaquetas abaixo de 100.000/microL; presença de esplenomegalia sintomática ou sintomas constitucionais importantes. O paciente descrito apresentava pancitopenia importante, com necessidades transfusionais, além de sintomas constitucionais desde o início do quadro. O tratamento com cladribina e pentostatina, que são análogos da purina, resulta em remissão em praticamente todos os pacientes com LCP. **Conclusão:** O relato de caso apresentado revisou os aspectos clínicos mais frequentes dessa neoplasia pouco frequente e incurável.

282 RELATO DE CASO: ARTRITE COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Guilharde NMCDS, Fonseca RF, Carvalho RRMS, Barbosa MS, Nahas LC, Kluthcouski FSM, Tavares RS, Rabelo YS

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

Introdução: A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma neoplasia hematológica maligna de células B madura, caracterizada pelo acúmulo progressivo de linfócitos B monoclonais. É a leucemia mais comum em adultos nos países do Ocidente, mais frequente no sexo masculino, em brancos, com mediana de 70 anos. A apresentação clínica mais comum consiste em astenia, adenomegalias, organomegalias e citopenias. Artrite leucêmica (AL) consiste em uma complicação incomum, ocorre em apenas 4%-13% dos pacientes adultos com leucemia. Envolve preferencialmente grandes articulações e pode se apresentar em qualquer momento durante o curso da leucemia. Portanto, a leucemia deve ser considerada com diagnóstico diferencial de pacientes com doenças reumáticas. **Objetivo:** Relatar a apresentação clínica incomum de artrite em paciente com LLC. **Relato de caso:** Sexo feminino, 62 anos, aposentada, ex-trabalhadora rural, previamente hipertensa. História de 2 anos e 4 meses com tosse seca, edema, astenia, linfonodomegalias, hematomegalia de 7 cm e esplenomegalia de 13 cm, anemia com necessidade transfusional, leucocitose à custa de linfócitos e plaquetopenia. Foi encaminhada à equipe de hematologia, mas antes de completar a investigação iniciou quadro algico em membros; edema, hiperemia, calor local e dor com limitação do movimento em cotovelo e tornozelo direitos. Feita imunofenotipagem de sangue periférico que evidenciou CD5+, CD23+, CD 200+ parcial, CD79b-, FMC7-, IgM-. Fator reumatoide negativo. Feito, então, diagnóstico de LLC Binet C, Rai IV com artrite leucêmica. Iniciada corticoterapia pela sintomatologia até início de R-Clorambucil. Paciente já fez 4 R-Clorambucil com resposta clínica completa. **Discussão:** A artrite leucêmica é mais frequente em crianças e em casos com leucemia aguda. Muito raramente é descrita em adultos e com leucemia crônica. Sua apresentação é geralmente assimétrica, pode ter caráter migratório ou aditivo. Mas nas leucemias crônicas tem apresentação tardia e mais simétrica. As articulações mais comuns são joelhos e grandes articulações. O acometimento de cotovelo, tornozelos e ombro é raro. A paciente do caso apresentou AL tardia, com articulações mais raramente acometidas e com impacto na qualidade de vida, com limitações das suas atividades e necessidade de internação. **Conclusão:** A LLC é a leucemia mais comum em adultos, com curso clínico indolente, mas com impacto na qualidade de vida do paciente. A artrite leucêmica é pouco frequente, mas deve ser conside-

rada diante de pacientes com doença reumatológica, a fim de permitir diagnóstico correto, precoce, com intervenção terapêutica efetiva.

283 RELATO DE CASO: LEUCEMIA DE GRANDES LINFÓCITOS GRANULARES

Resende JVB, Catto LFB, Calado RT

Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A leucemia de grandes linfócitos granulares (LGLG) é caracterizada pela proliferação clonal de linfócitos T ou NK na medula óssea e/ou sangue periférico. Entre as manifestações clínico-laboratoriais podem ocorrer citopenias, linfocitose, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, alterações imunológicas e sintomas constitucionais. O subtipo T costuma ser indolente ou oligossintomático, enquanto no subgrupo NK a evolução é desfavorável. **Relato de caso:** Em 2012, foi admitido no serviço de hematologia homem de 72 anos para investigação de anemia e neutropenia crônicas. Negava queixas de sangramentos. Ao exame, encontrava-se em bom estado geral, descorado +/4+, sem outros achados relevantes. No hemograma, apresentava anemia (Hb = 9,8 g/dL), neutropenia (200/ μ L) e linfocitose (5800/ μ L). Na análise citomorfológica, presença de grandes linfócitos granulares e anisocitose com presença de dacriócitos em série vermelha. Foi feita imunofenotipagem, que demonstrou população de células FSC/SSC baixos com expressão de mCD3-CD56+, compatível com linfocitose crônica NK. Entretanto, a expressão pouco comum de CD57 não afastava a possibilidade de diagnóstico de LGLG-T. Foi tratado com drogas imunossupressoras, foi refratário ao tratamento e com progressão da doença, com necessidade transfusional. Foi feita nova imunofenotipagem, que mostrou serem as células CD57+ também positivas para CD3, e não parte do clone LGL, e o rearranjo para TCR foi negativo. Foi tratado então com ciclosporina, apresentou boa resposta ao tratamento com independência transfusional. Após sete anos da admissão, evoluiu com anemia e trombocitopenia e 22% de blastos em sangue periférico com bastonetes de Auer com o imunofenótipo CD45+^{dim}CD13+HLA-DR+CD117+CD133+CD34+CD33+CD56+ compatível com leucemia mieloide aguda (LMA) com mieloperoxidase positiva secundária. **Discussão:** A citometria de fluxo em pacientes com LGLG-T apresenta CD3+, CD4-, CD8+, CD16+, CD56-, CD57+. A variante agressiva de LGLG-T costuma expressar CD3+ e CD56+. Na LGLG-NK, o painel imunofenotípico mostra na maior parte das vezes CD3-, CD4-, CD8-, CD16+, CD56+, CD57. A clonalidade da LGLG no sangue periférico também tem fundamental importância no diagnóstico, com resultados positivos para clonalidade de rearranjos TCR nos casos de LGL-T e negativos para LGL-NK. O caso aqui descrito apresenta hematoscopia que comprovava a presença de elevada quantidade de células LGL, com imunofenotipagem CD56+, CD16+, CD3-, CD19-, CD4-, CD8-. Em razão das manifestações clínicas de caráter mais indolente e dos achados aqui citados, optou-se pelo diagnóstico de leucemia LGL-T. Em revisão diagnóstica de 2016, foi vista persistência de células LGL em sangue periférico (> 1.900), associada a curso crônico da doença e células CD3-CD56+, foi compatível com linfocitose crônica de células NK. O paciente não apresentou resposta para metotrexato em doses baixas ou ciclofosfamida, foi introduzida ciclosporina com boa resposta clínica. Porém, paciente foi posteriormente diagnosticado com LMA secundária, uma evolução clonal falências medulares, porém menos comum na LGL-NK. **Conclusão:** Devido à raridade da doença, poucas vezes a leucemia LGL é colocada como um diagnóstico diferencial das linfocitoses e citopenias. Apesar do avanço das últimas décadas, muitas são as limitações e dificuldades no manejo dessa doença, o que torna a ampliação da discussão da casuística fundamental no entendimento do seguimento da doença.

284 SÍNDROME DE HIPERVISCOSIDADE ASSOCIADA À MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Moura MMD, Tedde BEL, Lusvarghi JGM, Santos MNFD, Silva ALJ, Camargo CR, Borges CO, Oliveira JC, Junior OR, Buka ML

Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de síndrome de hiperviscosidade em um paciente com macroglobulinemia de Waldenström do Hospital de Base de São José do Rio Preto (HB-SJRP). **Metodologia:** Os dados foram obtidos de

forma sistemática por meio de entrevista e revisão de prontuário, após autorização do paciente. **Relato de caso:** Masculino, 67 anos, sem comorbidades prévias, com astenia, perda ponderal e turvação visual encaminhado ao serviço para investigação de anemia. Ao exame físico, apresentava-se descorado, sem demais achados. Feito hemograma, que evidenciou anemia normocítica e normocrômica e eletroforese de proteínas com fração gama de 6,2 g/dL. Imunofixação demonstrou proteína monoclonal IgM/LAMBDA e cadeia leve LAMBDA isolada. Dosagem IgM de 3.654 mg/dL. Mielograma com 10% de células linfoplasmocitoides. Biópsia de medula óssea e análise imuno-histoquímica com infiltração neoplásica linfóide com células plasmocitoides positivas para imunoglobulina. Frente tais achados, foi feito diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenström. Foi encaminhado para avaliação da oftalmologia, não foram encontradas alterações em fundo de olho. Paciente evoluiu com piora da turvação visual e início de parestesia em palmas e plantas. Foi encaminhado à internação hospitalar para feitura de plasmáfereze. Após terceira sessão evoluiu com melhora dos sintomas. Nova eletroforese de proteínas demonstrou fração gama de 0,3 g/dL. Iniciado protocolo RDC com boa resposta clínica, recebeu alta hospitalar para seguimento ambulatorial. **Discussão:** A macroglobulinemia de Waldenström é uma neoplasia de linfócitos plasmocitoides e plasmócitos. Usualmente envolve a medula óssea e acomete adultos mais velhos com predomínio no sexo masculino. Clinicamente, os pacientes apresentam sintomas de anemia e perda de peso. Aos achados laboratoriais, há marcante pico monoclonal na eletroforese de proteínas séricas devido à produção de IgM. A síndrome de hiperviscosidade ocorre em cerca de 30% a 70% dos pacientes com manifestações neurológicas. Esses sintomas geralmente ocorrem quando níveis sérios de IgM estão acima de 3 g/dL. Na hiperviscosidade, o tratamento de suporte com plasmáfereze é indicado. **Conclusão:** A síndrome de hiperviscosidade é uma complicação importante da macroglobulinemia de Waldenström e está associada a níveis séricos aumentados de IgM sérico. O início do tratamento com rituximabe pode precipitar a piora dos sintomas dos pacientes. Dessa forma, há indicação da plasmáfereze para diminuir os níveis dessa imunoglobulina, a fim de tornar o início do tratamento, com esquemas que contêm rituximabe, como o RDC, mais seguro e efetivo.

285 SÍNDROME DE SWEET VARIANTE BOLHOSA EM PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Reis BCC, Noronha TAP, Nucci FM, Araújo ACA, Baptista RLR, Araújo RC

Hospital Quinta D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A síndrome de Sweet foi descrita pela primeira vez, em 1964, pelo Dr. Robert Douglas Sweet, que documentou o desenvolvimento de uma erupção cutânea inflamatória aguda com febre e leucocitose em oito mulheres, várias das quais tinham infecções respiratórias ou gastrintestinais precedentes. A condição pode ser classificada de acordo com a etiologia: clássica (idiopática), associada a malignidade e induzida por drogas. Critérios diagnósticos revisados em 1994 são amplamente usados para o diagnóstico da síndrome de Sweet, são necessários dois critérios maiores e pelo menos dois critérios menores para estabelecer um diagnóstico: critérios maiores com presença abrupta de placas ou nódulos dolorosos e evidência histológica compatível e critérios menores com febre, boa resposta a corticoterapia, associação com doenças inflamatórias ou malignas, alterações laboratoriais como leucocitose ou VHS elevado. **Objetivo:** Ilustrar um caso raro de síndrome de Sweet variante bolhosa e leucemia linfocítica crônica em um paciente de 48 anos. **Relato de caso:** Paciente, masculino, 48 anos, diagnosticado com leucemia linfocítica crônica, já tendo feito um ciclo de FCR, dá entrada no pronto-socorro devido a febre de origem indeterminada. Foi iniciado tazocin na emergência. Posteriormente apresentou-se com lesões eritematosas em região cervical e em dorso, suspeitou-se de farmacodermia. Laboratório evidenciava Hb: 8,6; leucócitos: 2.900 sem alteração em diferencial; Pla: 180.000; VHS: 130 e PCR: 30. No terceiro dia de internação, paciente se mantinha febril e lesões evoluíram para tórax e membros, porém agora de aspecto bolhoso e dolorosas. Foi iniciado aciclovir e solicitada sorologia para varicela, porém sem melhora. Solicitada avaliação da dermatologia, foi iniciada corticoterapia com melhora total do quadro; foi então diagnosticado como síndrome de Sweet variante bolhosa. **Discussão:** A síndrome de Sweet bolhosa é uma variante rara da doença, é caracterizada por lesões cutâneas bolhosas dolorosas, febre, leucocitose e infiltrado neu-

trofílico da derme. Aproximadamente 21% dos pacientes têm malignidade associada, mais comumente a doença hematológica. A ulceração semelhante ao pioderma gangrenoso pode ocorrer nessa variação; essa manifestação ocorre frequentemente no cenário de malignidade hematológica. Sua relação com leucemia linfocítica crônica é rara, foi achado apenas um artigo no Pubmed. **Conclusão:** Apesar da raridade, é necessário que se suspeite dessa síndrome, dada as variações nas apresentações e principalmente para um manejo correto do paciente.

286 TRICOLEUCEMIA COM ACOMETIMENTO ÓSSEO ISOLADO: UMA SÉRIE DE CASOS

Mendes RFP, Ferreira AM, Fonsêca ARBM, Serpa MG, Novis YAS

Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A tricoleucemia é uma doença de curso indolente causada por linfócitos B maduros com projeções citoplasmáticas e imunofenótipo distinto que infiltra sangue periférico, medula óssea e baço. As manifestações clínicas mais comuns são esplenomegalia e pancitopenia, além de monocitopenia característica. **Objetivo:** Relatar dois casos de tricoleucemia com acometimento predominantemente ósseo, sem alterações de hemograma ou esplenomegalia, uma situação rara e de difícil diagnóstico. **Relato de caso 1:** Paciente masculino, 43 anos, sem comorbidades, início quadro de proptose ocular à direita em maio/2018, com pioria progressiva ao longo de 5 meses. A ressonância magnética mostrou lesão craniana expansiva e infiltrativa, envolvia compartimento mastigatório, órbita e fossa média à direita, de 7,0 x 4,5 x 5,0 cm. O PET-CT revelou a mesma lesão expansiva intracraniana centrada na porção anterior da fossa média à direita (SUVmax: 13,5), além de múltiplas lesões ósseas esparsas nos úmeros, arcos costais, processo epinhal de T11, ilíacos bilaterais e fêmures bilaterais, destacou-se lesão maior na cabeça femoral esquerda (SUVmax: 12,7). Foi feita biópsia da lesão em base do crânio, com imuno-histoquímica (CD20+/PAX5+/CD45+/Anexina A1+/DBA44+/Ki-67+ 2%) e imunofenotipagem (CD19+/CD20+/FMC7+/IgG+/Lambda+/CD10+/CD103+/CD123+/CD11c+/CD25+) compatíveis com apresentação tumoral de tricoleucemia. A pesquisa da mutação BRAF V600E foi positiva no material da biópsia. A imunofenotipagem de medula óssea revelou 0,03% de linfócitos B clonais com imunofenótipo típico de tricoleucemia. O paciente foi tratado com cladribina e rituximabe. O PET-CT após término do tratamento mostrou resposta metabólica completa. **Relato de caso 2:** Paciente feminina, 59 anos, com antecedente de hipertensão e hipotireoidismo, fez tomografia de tórax em maio/2019 com achado incidental de formações nodulares paravertebrais bilaterais adjacentes ao corpo vertebral de T3, mediam cerca de 2,2 cm à direita e 3,5 cm à esquerda. A ressonância de coluna vertebral revelou lesões ósseas sólidas, infiltrativas e com realce pelo meio de contraste, esparsas pelos corpos vertebrais (T3, T8, T12, L1, L2, L4, L5 e S1), a maior de aspecto insuflativo envolvia todo o corpo vertebral de T3, com extensão aos pedículos e componente de partes moles laterais, maior à esquerda. O PET-CT confirmou os mesmos achados em coluna vertebral e mostrou uma lesão adicional na asa do ilíaco direito (SUVmax 9,9), que foi biopsiada. O anatomopatológico mostrou proliferação de células linfóides pequenas, algumas de aspecto plasmocitoide, e a imuno-histoquímica foi consistente com diagnóstico de tricoleucemia (CD20+/CD10+/PAX5+/DBA44+/Anexina A1 inconclusivo/CD25+/Ki-67 25%). Foi indicada radioterapia 20-24 Gy direcionada para a lesão infiltrativa em T3, seguida de tratamento sistêmico com cladribina. **Discussão e conclusão:** A apresentação de tricoleucemia com envolvimento ósseo exclusivo é incomum e pode se manifestar de forma heterogênea. O diagnóstico pode ser facilitado com um painel de imuno-histoquímica amplo e o auxílio da imunofenotipagem, além da pesquisa de mutação do gene BRAF quando disponível. O tratamento é controverso na literatura devido à escassez de casos descritos, pode incluir radioterapia, cladribina e interferon-alfa. Esta série de casos demonstra a ocorrência em nosso meio de uma apresentação atípica de uma doença hematológica rara.

287 TRICOLEUCEMIA VARIANTE – RELATO DE CASO

Scarpato BL, Castanhel APS, Franzon CMR, Lopes ACW, Wagner AOM

Laboratório Médico Santa Luzia, Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A tricoleucemia é uma doença linfoproliferativa de células B maduras que afeta predominantemente homens de meia-idade.

A forma variante se assemelha à forma clássica, mas exibe variações citológicas e hematológicas como leucocitose, presença de monócitos, células com nucléolo proeminente, núcleo blástico ou convoluto e um imunofenótipo com ausência de CD25 e CD123, corresponde a 10% das tricoleucemias. **Objetivo:** Relatar um caso clínico de uma tricoleucemia variante. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 58 anos, fez exames laboratoriais para investigação de gota, cansaço e esplenomegalia. O resultado automatizado do hemograma mostrou os seguintes resultados: Hb 13,7 g/dL (13,3 a 16,7), leucócitos 96.520/mm³ (3.700 a 9.500) e plaquetas 181.000/mm³ (150.000 a 450.000). A análise do esfregaço de sangue periférico apresentou predomínio de células linfomononucleares de médio tamanho, com citoplasma levemente basofílico, com múltiplas projeções, núcleo oval com cromatina moderadamente condensada e nucléolos evidentes em algumas dessas células. A análise imunofenotípica de sangue periférico revelou a presença de 89% de linfócitos B, CD19+ maduros, CD45+ monoclonais lambda+. A análise morfológica associada ao fenótipo CD20+, CD11c+, CD200+, LAIR-1+, a expressão parcial de CD103 e negativa de CD25 e CD123 sugerem tricoleucemia variante. **Discussão:** A tricoleucemia variante apresenta maior linfocitose e menos citopenias do que a forma clássica, como pode ser observado no caso descrito. As células linfóides anormais circulantes têm uma morfologia intermediária entre pró-linfócitos e hairy cell. Pacientes com a forma variante podem apresentar quadro clínico agressivo, menor sobrevida e pouco ou nenhuma resposta à terapia usada na forma clássica. Conforme a nova classificação da WHO, deve ser feito o diagnóstico diferencial entre linfoma esplênico de células B/leucemia, inclassificável, já que tem curso clínico e tratamento distintos. No caso descrito, a forte expressão de CD11c e LAIR-1, associada com a ausência da expressão de CD25 e a monocitose, sugere um quadro de tricoleucemia variante. **Conclusão:** No caso descrito, nota-se a importância da análise do esfregaço do sangue periférico, com a observação e descrição detalhada da morfologia celular em conjunto com a análise imunofenotípica para o diagnóstico diferencial dessa nova categoria de neoplasia hematológica.

LEUCEMIAS AGUDAS

288 A EXPRESSÃO DE MN1 É UM MARCADOR PROGNÓSTICO INDEPENDENTE EM LMA COM MUTAÇÃO EM FLT3 E ESTÁ ENVOLVIDA NA RESISTÊNCIA AOS INIBIDORES DE FLT3

Simões LRA^a, Pereira-Martins DA^a, Coelho-Silva JL^a, Weinhusler T^a, Thomé CR^a, Traina F^a, Heuser M^b, Ganser A^b, Lucena-Araújo AR^c, Rego EM^a

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

^b Hannover Medical School, Hannover, Alemanha

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

Introdução: O gene meninoma 1 (MN1) foi descrito como um marcador prognóstico para pacientes de LMA com cariótipo normal. A alta expressão foi associada à resistência ao ácido retinóico e também se mostrou necessária para transformar progenitores mielóides comuns em dependentes do complexo de proteínas HOX tipo MEIS1/AbdB. No entanto, não se sabe qual a relevância da copresença da hiperexpressão do gene MN1 em pacientes de LMA com mutação nos genes FLT3 e quais os efeitos funcionais do MN1 na biologia de blastos leucêmicos portadores de mutações FLT3. **Objetivos:** Investigar o impacto da expressão de MN1 no prognóstico de pacientes de LMA por meio de múltiplas plataformas de transcriptomas e dados de LMA. Transduzir linhagens de LMA para avaliar o impacto de MN1 na sobrevivência celular e diferenciação. **Métodos:** Três séries de LMA (1: GSE6891, 240 pacientes, 2: TCGA, 113 pacientes e 3: BeatAML, 139 pacientes) foram usadas. Todos os pacientes apresentaram distribuição de gênero semelhante, acima de 18 anos, e foram tratados pelo esquema 3+7. Todos os genes do RNAseq (TCGA) foram pré-classificados de acordo com sua expressão diferencial, compararam-se neoplasias com alta e baixa expressão de MN1, usou-se sua taxa de expressão mediana como ponto de corte. O GSEA foi feito com os bancos de dados Reactome, KEGG e Hallmarks. Adicionalmente,

transduzimos linhagens de células de LMA com o gene MN1 e o controle. Para essas células, as taxas de clonogenicidade e proliferação foram avaliadas para identificar quais linhagens celulares se apresentaram sensíveis ao MN1. A apoptose induzida por droga foi avaliada nas linhagens FLT3-ITD⁺ (MOLM13/MV411) quando tratadas com PKC e AC220 pelos períodos de 24, 48 e 72h. A apoptose foi posteriormente confirmada por meio da detecção da clivagem da Caspase-3/PARP. A diferenciação mielóide em resposta ao tratamento com PMA (100 ng/mL) foi determinada por marcadores na superfície celular. **Resultados:** Nas três séries de LMA, elevados níveis de MN1 foram associados com a baixa detecção das mutações em FLT3 ($p < 0,01$). As características basais foram similares entre pacientes com baixa e alta expressão de MN1 em todas as coortes. A taxa média de 5 anos de sobrevida global foi de 33%, 29% e 41% no GSE6891, TCGA e BeatAML, respectivamente. Análises multivariadas mostraram que os pacientes com mutação FLT3 que expressaram altos níveis de MN1 apresentaram um aumento nas taxas de OS nas coortes GSE6891 (50%), TCGA (50%) e BeatAML (71%) em comparação com pacientes com baixos níveis de MN1 ($p < 0,05$). Adicionalmente, o GSEA indicou que a expressão de MN1 está associada a processos biológicos, como apoptose, sinalização STA5 e respostas do interferon. Nas linhagens de LMA, a hiperexpressão de MN1 induziu a redução do crescimento, formação de colônias (basal e com o tratamento com PKC/AC220) e aumentou a apoptose induzida por droga nas células FLT3-ITD⁺ ($p < 0,01$). Por meio da análise de regressão não linear, a IC₅₀ para PKC e AC220 foi significativamente mais baixa para células que expressavam MN1 (PKC: 8,4 e 4,9 nM; AC220: 0,69 e 0,17 nM para MV411 e MOLM13, respectivamente) em comparação com o controle (PKC: 13,3 e 8,5 nM; AC220: 0,62 e 0,38 nM, respectivamente). **Conclusão:** Nossos resultados demonstraram que a superexpressão de MN1 diminuiu a viabilidade e proliferação celular em células FLT3-ITD⁺ e diminuiu a resistência a inibidores de FLT3.

289 A MULTICENTRE RETROSPECTIVE STUDY ON ACUTE MYELOID LEUKAEMIA IN ADULTS: EARLY DEATH AND LOW RATE OF BONE MARROW TRANSPLANTATION STILL COMPROMISE THE OUTCOME

Silveira DRA^{a,b}, Quek L^{c,d}, Coelho-Silva J^e, Pereira-Martins DA^e, Silva WF^{a,f}, Traina F^e, Velloso EDRP^{a,f}, Rego EM^{a,f}, Rocha V^{a,f}, Bendit I^a

^a Division of Hematology, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

^b OncoHematology Department, AC Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brazil

^c MRC Molecular Hematology Unit, Weatherall Institute of Molecular Medicine (WIMM), University of Oxford, Oxford, United Kingdom

^d Department of Hematology, Oxford University Hospitals (OUH) NHS Foundation Trust, Oxford, United Kingdom

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

^f Division of Hematology, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brazil

Objectives: It is well-accepted that Acute Myeloid Leukaemia (AML) outcomes are inferior when comparing developing with developed countries. Nonetheless, few studies have compared the results from nations with different economic profiles; these data often come from indirect historical comparison, yet with a trend for developed countries data arising from clinical trials. This study aims to analyse three different cohorts, two from Brazil and another from the United Kingdom, all coming from a public healthcare system setting and to compare their outcomes. **Methods:** Baseline characteristics, cytogenetics and treatment data were reviewed in two cohorts from São Paulo (FMUSP, $n = 167$ and FMRP, $n = 157$), and one from Oxford (OUH, $n = 157$). Patients, disease, and treatment-related factors were compared, and the statistical differences were adjusted using a multivariate model for overall survival (OS). Patient risk assessed as per the Medical Research Council (MRC) cytogenetic classification as favourable risk (FR), intermediate risk (IR), and adverse risk (AR). The induction therapy was coded as anthracycline-based (mainly "7+3") or others, and the consolidation as Hematopoietic Stem-Cell Transplantation (HSCT) or chemotherapy. Overall survival (OS) and Disease-Free Survival (DFS) were estimated using the KM method.

Death phase was stated as early-death (ED) for death before remission, disease progression (DP), and therapy-related mortality (TRM) for death without relapse in remission. The review boards of the participating centres approved the study. **Results:** Median age was higher in OUH cohort (51.4 [OUH], 46.7 [FMUSP], and 43 [FMRP] years, $p < .001$), which also had more secondary AML cases (12%, 7%, and 1.5%, $p < .001$). Also, OUH had a tendency to possess more MRC IR and AR patients with 90% versus 84% and 76% ($p = .06$). The median follow-up was 70.5, 72.3 and 44.4 months. The median OS was 56.4, 12.4, and 12.5 months, and the 5-year OS were 49.7%, 29.6%, and 29.7% for OUH, FMUSP and FMRP, respectively. The median DFS was 95.6, 13.7, and 25.3 months, and the 5-year DFS were 50.3%, 37.7%, and 42.4%. A significant bigger proportion of patients underwent a more intensive induction therapy than anthracycline-based in OUH 25.5% vs 15.5%, and 3.5% ($p < .001$), and achieved complete remission (CR) in 94%, against 77% and 62%, again for FMUSP and FMRP, respectively ($p < .001$). Among OUH patients, 60.5% proceeded to HSCT in first CR, whereas 19.5% and 18% of patients in FMUSP and FMRP ($p < .001$). The multivariate model found age (> 45 years), HR 1.77; MRC IR, HR 1.72 and AR, HR 2.61; WBC (< 1.5 or $> 30 \times 10^3/\mu\text{L}$), HR 1.42; and HSCT in CR1, HR 0.34 but not the centre as associated with OS. As for death phase, OUH had the lowest ED rate (10% vs 30% and 40%) and the highest TRM 38% (11% and 23% for FMUSP and FMRP) ($p < .001$). **Discussion:** In spite of the retrospective design and the lack of variables that could be used to adjust, this study shows that despite OUH having older patients and potentially worse cases in terms of biological risk, their results are superior, which might be attributed to a more intensive treatment and the high percentage of HSCT in first CR. Also, a high rate of early deaths certainly impacted negatively on the outcomes of Brazilian patients. **Conclusion:** Investments in healthcare quality and in enhancing the HSCT availability will definitely improve the outcome of AML in our country.

290 A MUTAÇÃO ESPONTÂNEA IRS1 S57X EM HOMOZIGOSE RESULTA EM NOCAUTE DE IRS1, ALTA LETALIDADE EMBRIONÁRIA E LIMITA ESTUDOS DA HEMATOPOESE EM MODELO MURINO

Fenerich BA^a, Fernandes JC^a, Silva ABA^a, Coelho-Silva JL^a, Fonseca NP^a, Silva CLA^a, Machado-Neto JA^b, Traina F^a

^a Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A regulação do processo hematopoético depende, entre outros fatores, da ação de proteínas adaptadoras citoplasmáticas, como os substratos de receptores de insulina (IRS), inicialmente caracterizados na sinalização da insulina. O substrato do receptor de insulina 1 (IRS1) encontra-se diferencialmente expresso em neoplasias hematológicas, sugere sua participação na hematopoese, na transformação neoplásica e no desenvolvimento de leucemias agudas. O uso de um modelo murino nocaute *Irs1* representa uma ferramenta para a identificação do papel desse gene na hematopoese. **Objetivo:** Avaliar o efeito do nocaute de *Irs1* sobre os aspectos hematológicos em modelo murino. **Material e métodos:** O camundongo B6.129S2-*Irs1*^{sm1a} (The Jackson Laboratory) carrega uma mutação sem sentido espontânea em serina 57, que, em homozigose, produz um animal nocaute para *Irs1*, caracterizado por baixo peso. Para obtenção dos homozigotos foram feitos cruzamentos entre heterozigotos estabelecidos no *background* genético C57BL/6J; a genotipagem foi feita por sequenciamento Sanger. O peso e os parâmetros hematológicos foram avaliados mensalmente. Para análise estatística foi empregado o teste *two-way* Anova com pós-teste Bonferroni. **Resultados e discussão:** Após 28 cruzamentos, 101 heterozigotos, 46 selvagens e um camundongo homozigoto foram obtidos, com uma média de 4,9 ($\pm 1,6$) nascidos vivos por fêmea. Entre os animais selvagens ($n = 7$ fêmeas; 4 machos) e heterozigotos ($n = 7$ fêmeas; 12 machos) de ambos os sexos, não houve diferença significativa quanto ao peso e os parâmetros hematológicos do sangue periférico, inclusive plaquetas, hematócrito, hemoglobina, leucócitos totais e contagem diferencial, em todas as idades avaliadas (todos $p > 0,05$). A dificuldade na obtenção do animal nocaute homozigoto inviabiliza a geração do número amostral neces-

sário para inclusão desse genótipo na análise estatística. **Conclusão:** Em heterozigose, a mutação *Irs1*^{S57X} não modulou parâmetros hematológicos e peso. Alta letalidade também foi descrita em modelo nocaute para *Serp1b2* (C57BL/6J), que adquiriu a mutação espontânea *Irs1*^{S57X} (Westrick et al., 2010), de forma que pode estar relacionada à interação da mutação espontânea com o *background* genético. Experimentos adicionais serão feitos para determinar se a dificuldade de obtenção de homocigotos se dá exclusivamente por morte embrionária ou se há contribuição de falha de implantação.

291 A VIA DE SINALIZAÇÃO IGF1R-IRS1/2 É UM ALVO TERAPÊUTICO PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA ASSOCIADA A MUTAÇÃO EM FLT3

Coelho-Silva JL^{a,b}, Pereira-Martins DA^b, Silvestrini VC^{b,c}, Faça VM^{b,c}, Rego EM^{b,d}, Machado-Neto JA^e, Traina F^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

^d Divisão de Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^e Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As mutações em FLT3 são identificadas em aproximadamente 30% dos pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) e estão comumente associadas a desfechos clínicos desfavoráveis. A via de sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina 1/substratos do receptor de insulina (IGF1R/IRS) foi previamente implicada com o fenótipo maligno em neoplasias mieloides. Entretanto, sua participação no impacto clínico na LMA FLT3^{MUT}, bem como seu potencial terapêutico, ainda não foi investigada. **Material e métodos:** Dados clínicos e moleculares de pacientes com LMA foram obtidos de bancos de dados públicos (GSE6891; n = 406/TCGA; n = 173). A análise de sobrevida de pacientes FLT3^{MUT} foi feita segundo a expressão gênica de IGF1R, IGF2R, IRS1 e IRS2 através do método de Kaplan-Meier. As linhagens celulares MOLM13 e MV4;11 (FLT3^{MUT}) foram usadas nos ensaios de viabilidade (MTT), apoptose (anexina V/PI), proliferação (CFSE) e expressão/ativação proteica (Western blot). Testes de Anova ou Mann-Whitney foram usados. **Resultados e discussão:** A expressão de IGF1R, INSR, IGF1, IGF2, IRS1 e IRS2 foram reduzidas em pacientes FLT3^{MUT} quando comparados aos selvagens (p < 0,05). Alta expressão de IGF1R (sobrevida livre doença [SLD] tempo mediano [TM]: baixa expressão 34,2 meses vs. alta expressão 10,5 meses, p = 0,03; sobrevida global [SG]: 23,6 vs. 8,9, p = 0,003), bem como baixa expressão de IRS2 (SLD: 8,8 vs. 28,2, p = 0,05; SG: 8,3 vs. 17,2, p = 0,001), foram associados a SLD e SG inferiores. Na coorte do TCGA, a alta expressão de IGF1R predisse SLD inferior (20,6 vs. 7,3, p = 0,03). Ambos os inibidores linsitinibe (IGF1R/IR) e NT157 (IGF1R-IRS1/2) reduziram significativamente a viabilidade celular em MOLM13 (IC50 para linsitinibe 24, 48 e 72 horas: 12,6, 11,2 e 8,1 µM, e para NT157: 0,9, 0,8 e 0,7 µM) e MV4;11 (linsitinibe: 24, 48 e 72 horas: 14,9, 11,2 e 9,5 µM, e para NT157: 1,2, 1,4 e 1,0 µM). Linsitinibe (≥ 5 µM) e NT157 (≥ 0,5 µM) induziram apoptose de maneira dose-dependente em ambas as linhagens (p < 0,05), mas não demonstraram efeito aditivo aos inibidores de FLT3 midostaurin e quizartinibe, o que sugere que os inibidores devem atuar em processos celulares similares. Linsitinibe (≥ 2,5 µM) e NT157 (≥ 0,5 µM) significativamente reduziram a proliferação celular de maneira dose-dependente. Linsitinibe e NT157 inibiram a ativação de IGF1R e IRS1/2, bem como suas vias de sinalização relacionadas através da redução da ativação/expressão de FLT3 (Y591), AKT (S473), mTOR (S2448) e STAT5 (Y694). Linsitinibe atuou como droga citostática através da indução de autofagia pela inibição de mTORC1 e ativação de mTORC2, bem como degradação de p62 e conversão de LC3I em LC3II. Enquanto NT157 apresentou proeminente efeito citotóxico demonstrado por maior clivagem de Caspase 3 e Parp-1 e redução da expressão de BCL-XL, em um processo que ativa a via p-JNK/SAPK e P38 MAPK. Através de proteômica exploratória, pretendemos identificar novos processos moleculares regulados pela inibição farmacológica

de IGF1R-IRS. O tratamento com midostaurin (≥ 2,5 nM) e quizartinibe (≥ 0,5 nM) aboliu a ativação de IGF1R e IRS1/2 e induziu autofagia nas linhagens testadas. **Conclusão:** A expressão gênica de componentes da via IGF1R-IRS1/2 é desregulada e prediz prognóstico em LMA associadas a mutação FLT3 e sua inibição surge como potencial terapia alvo para esses pacientes de prognóstico desfavorável.

292 ABERRANT PHENOTYPES IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND ITS RELATIONSHIP WITH PROGNOSIS AND SURVIVAL: A META-ANALYSIS

Pinheiro LHS^a, Trindade LD^a, Costa AFO^b, Silva NL^a, Sandes AF^{c,d}, Nunes MAP^a, Almeida CAC^e, Cruz GS^a, Lyra-Junior DP^a, Schmiegel DM^a

^a Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brazil

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

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

^d Grupo Fleury, Brazil

^e Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brazil

Background: Acute myeloid leukemia (AML) is a hematological malignancy characterized by abnormal proliferation and impaired differentiation of myeloid cells. Hemopoietic cells present immunophenotypic markers; however, leukemic cells often display unusual expression called aberrant phenotypes. Aberrant phenotypes have been reported as adverse prognostic factors in AML, and they have been associated to decreased survival. Immunophenotypic analysis by multiparametric flow cytometry is widely used in AML diagnosis, and allows the detection of aberrant phenotypes. Therefore, the aim of this meta-analysis was to evaluate the influence of aberrant phenotype expression in prognosis and survival of patients with AML. **Methods:** Following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines, a systematic review of PubMed, Scopus, Science Direct, Web of Science and Cochrane Library was carried out through 1998 to 2016. The search consisted in a range of terms: aberrant phenotypes; aberrant immunophenotypes; aberrant expression; aberrant marker; prognosis; survival rate; survival analysis; Leukemia, Myeloid, Acute; and acute leukemia. Two reviewers independently evaluated titles, abstracts, and full texts by applying the inclusion criteria. The final inclusion of articles into our systematic review was based on agreement between both reviewers. We performed a meta-analysis of the relative risks related to the probability of survival at 28 months by elaborating a contingency table to analyze every connection and to calculate the relative risks. The heterogeneity of the meta-analysis was assessed using the Cochran Q and Higgins I² tests. The funnel graph was used to assess potential publication bias related to survival. **Results:** Four studies were analyzed regarding the presence of aberrant CD56 phenotype expression in patients with AML and its influence in survival. CD56 was the only aberrant phenotype in which survival analysis was performed in different studies, making possible to group them into this statistical approach. Survival analysis showed great homogeneity with significant Cochran Q test (Q [df = 1] = 0.8888, p value = 0.8281), and the Higgins I² test showed a result of 0.00%. The fixed effects model was used. The meta-analysis presented a meta-analytic estimate of significant risk of 0.76 (95% CI: 0.62 to 0.92). The funnel graph used to evaluate publication bias did not show asymmetries. **Discussion:** Meta-analysis showed that CD56 aberrant expression was implicated with unfavorable outcomes in AML patients, leading to a decreased overall survival, becoming CD56 a poor prognostic marker. Data showed that even when CD56 was expressed in association with t(8;21), a favorable chromosome abnormality that usually confers good prognosis, patients still demonstrated low survival rates. This study enabled to conclude that aberrant expression of CD56 has influence on AML prognosis and survival when associated with other prognostic factors such as age, increased WBC count, AML subtype and chromosome abnormalities. **Conclusions:** This study demonstrated that aberrant phenotypes have a negative influence on prognosis and survival of patients with AML. The meta-analytical measurement reaffirmed aberrant expression of CD56 as a poor prognostic marker with unfavorable outcomes, and it is implicated in decreased overall survival in AML patients.

293 ACETYL-COA SYNTHETASE 2 AS A POTENTIAL THERAPEUTICAL TARGET IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Almeida LY^{a,b}, Rojas CAO^{a,b}, Bonaldo CCOM^b, Palma PVB^b, Silva JPL^{a,b}, Orellana MD^b, Rego EM^{a,b}

^a Hematology Division, Department of Medical Images, Hematology and Clinical Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Center for Cell Based Therapy, Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Acetyl-CoA is a central metabolic intermediate that acts as an alternative source of energy, sustains lipid synthesis, and participates in the epigenetic regulation of several cancers under hypoxic conditions. The acetyl-CoA synthesis is mediated by the enzymes acetyl-CoA synthetase 1 (ACSS1) and 2 (ACSS2), which respectively provide energy from acetate by mitochondrial and cytosolic metabolism. Of note, both enzymes have been previously proven to sustain the growth of hypoxic tumor cells; however, their roles were not previously assessed in acute myeloid leukemia (AML). The measurement of the local O₂ tension inside the normal bone marrow (BM) of live mice demonstrated that it varies from 17.7 mmHg (2.4%) in the vessels to 9.9 mmHg (1.3%) outside the vessels, supporting the idea of BM as a hypoxic niche. Thus, considering that the BM microenvironment may provide protective support to the development of leukemic cells, our work aimed to analyze the prognostic impact of ACSS1 and ACSS2 expressions in 119 AML patients utilizing The Cancer Atlas Genome (TCGA) database. In addition, we evaluate the effect of ACSS2 inhibition in seven AML cell lines regarding the resistance to apoptosis in hypoxia when they were monocultured or co-cultured with stromal cells. The high ACSS2 expression was significantly associated with reduced 5-y overall survival in the AML TCGA cohort (58% vs 42%; $p < .01$), whereas the opposite occurred in patients with high ACSS1 expression (45.4% vs 54.6%; $p < .05$). The multivariate analysis included age, gender and leukocyte count, and confirmed the independent prognostic value of both genes (ACSS1: HR = 0.56 [0.35-0.91]; ACSS2: HR = 1.79 [1.1-2.93]). Then, we screened NB4, NB4R2, MOLM13, MV411, OCIAML3, THP1 and Kasumi1 AML cell lines that were treated with increasing doses of ACSS2 inhibitor (1-20 μ M; Selleck Chemicals, Houston, TX), under hypoxic conditions (5% O₂, 94% N₂, 5% CO₂) or incubated with the hypoxia-mimicking agent cobalt chloride (CoCl₂; 25 μ M), and compared with normoxic controls. In order to induce additional metabolic stress, the effects of serum depletion from 10-1% were also analyzed in the MOLM13 and MV411 cells. Our results demonstrate that the inhibition of ACSS2 (24h) sensitizes the NB4 (effect dose 50 – ED50 = 3.2 μ M), NB4R2 (ED50 = 3.1 μ M) and MV411 (ED50 = 1.0 μ M) cells to apoptosis in a dose-dependent manner under hypoxia (all; $p < .05$), whereas MOLM13, OCIAML3, THP1 and Kasumi1 were resistant. We then tested the effect of ACSS2 inhibitor in the sensitive cell lines NB4 and MV411 when co-cultured with HS5 stromal cells under the same cell culture conditions and they became apoptotically-resistant in hypoxia (%: 16.7 vs 8 for NB4; 45.7 vs 6.7 for MV411) or normoxia (24.1 vs 11 for NB4; 38.7 vs 13.4 for MV411). Furthermore, the incubation of NB4R2 and MOLM13 with CoCl₂ (24h) showed that the expression of ACSS2 positively correlates with HIF1- α (hypoxia-inducible factor 1 alpha), albeit the followed treatment with ACSS2 inhibitor with or without serum depletion did not alter the resistance to apoptosis in the MOLM13 and MV411 cells. Altogether, our results indicate that distinct acetate metabolic pathways differentially determine the clinical prognosis of AML patients and that ACSS2 is involved in the cell survival of AML, especially in the PMLRAR α and F1t31TD positive cells, suggesting its potential as a therapeutic target under hypoxic stress.

294 ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA – EVALUATION OF DIAGNOSTIC TESTS FROM 2000 TO 2018, IN A PUBLIC HOSPITAL

Azambuja AP, Hey AC, Schluga YC, Silva NT, Justus JLP, Nunes EC, Bendlin RM, Jamur VR, Malvezzi M

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

Introduction: Acute Promyelocytic Leukemia (APL) is caused by t(15;17) (q24;q21) translocation, whose product is the oncoprotein PML-RAR α . The leukemic promyelocytes' morphology is usually characteristic,

with presence of *faggot cells* and coarse cytoplasmic granulations; immunophenotype is characteristic in most cases. However, definitive laboratory diagnosis should be made by detection of t(15;17) or PML-RAR α fusion protein. **Objective:** To compare the cytomorphology, flow cytometry immunophenotype and conventional cytogenetic of bone marrow samples from patients with Acute Promyelocytic Leukemia treated at CHC-UFPR; to describe the possible discrepancies between all methodologies. **Method:** Retrospective analysis of APL cases treated at CHC-UFPR between January 2000 and July 2018. **Results:** Eighty-eight patients, 42M/46F, median age 34 years, 42.1% of them with a high prognostic risk. Flow cytometry was performed in 83 cases (94.3%). Karyotype was performed in 79 cases (89.7% of the sample), but t(15;17) was confirmed in only 53 cases (60.2%). There were 28 patients with a non-conclusive karyotype. Only 45 patients (51.1%) had concordant diagnosis among the three technical exams (morphology, flow cytometry and conventional cytogenetic). The search for the PML-RAR α transcript by molecular biology was performed by IC-APL study since December 2005 in 35 patients (39.8%), all of which were positive. In regard to the 26 patients with non-conclusive karyotype, 14 (53.8% of the ones tested, 15.9% of total cases) had confirmation of the presence of the PML-RAR α transcript by molecular analysis. As expected, the specificity of classic cytogenetic was 100% in the morphologic suspected cases, but the sensibility was 67% (53 true positive and 26 false negative cases) when the not-realized cases were considered. Overall survival was 67% in 4.8 years, with 29 deaths. **Final considerations:** Genetic confirmation was possible in 76.1% of samples, being 60.2% by conventional karyotype and 15.9% by molecular biology. A disagreement between all methodologies was observed, as well as a low sensibility of conventional karyotype, demonstrating the importance of performing molecular techniques for diagnostic confirmation.

295 ANÁLISE DO PERFIL DE PACIENTES ACOMPANHADOS POR SERVIÇO DE CUIDADOS PALIATIVOS (CP) EM HOSPITAL ESPECIALIZADO EM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS NO RIO DE JANEIRO

Espanha JLS, Machado IA, Dias CPA, Leite DB, Silva IADS, Lima DLC, Dechery SO

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

Introdução: Pacientes com doenças hematológicas, tanto adultos quanto crianças, são raramente encaminhados ao serviço de cuidado paliativo (CP), a despeito da grande evidência de sua necessidade. A implantação de uma comissão de CP em um hospital referência no cuidado de doenças hematológicas tem como desafio tornar evidente os benefícios da interdisciplinaridade no cuidado dessa população, através da prevenção e alívio do sofrimento, do auxílio no manejo e tratamento da dor e de outros sintomas físicos, na atenção às necessidades psicossociais e espirituais, além da assistência em decisões médicas complexas com o objetivo de maximizar a qualidade de vida do paciente e sua família. **Objetivo:** Apresentar o perfil de pacientes encaminhados à comissão de cuidados paliativos (CCP) do HEMORIO nos dois anos de sua atuação. **Métodos:** Análise retrospectiva de banco de dados e prontuários, feita entre março/2017 (início da atuação da CCP) e maio/2019, de pacientes adultos e pediátricos, internados, encaminhados à CCP, através de interconsulta hospitalar. A comissão é composta por um clínico e dois pediatras, um enfermeiro, um técnico de enfermagem, um psicólogo e um assistente social (nenhum com carga horária exclusiva para CP). **Resultados:** Durante os dois anos de atuação da CCP, 36 pacientes (32 adultos e 4 crianças/adolescentes) foram atendidos, entre os quais 57% do sexo masculino, com média de 55 anos. A *Palliative Performance Scale* (PPS) no primeiro atendimento foi em média de 40% e nos atendimentos pediátricos Lansky em média de 60%; 100% apresentavam sintomas a serem paliados e, 86% já não tinham mais proposta de tratamento curativo. O diagnóstico primário mais prevalente foi leucemia mieloide aguda, com 34%. Cerca de 44% dos pacientes foram incluídos no atendimento até 7 dias antes do óbito e 6% foram atendidos por > 120 dias. Apenas 20% desses pacientes encontram-se em seguimento. Não houve recusa de atendimento pela CCP. **Conclusão:** Pelos resultados apresentados, é notório que pacientes com doenças hematológicas são tardiamente encaminhados ao serviço de CP, o que aumenta o sofrimento em todas as suas dimensões. Contribuição para os cuidados paliativos: a implantação de uma CCP

em hematologia é desafio positivo, principalmente pela atuação multidisciplinar na dor total, podendo propiciar um desfecho menos doloroso para paciente e família.

296 ANTICORPOS ANTINEUTRÓFILOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA B: PERFIL AO DIAGNÓSTICO E EVOLUÇÃO AO LONGO DA FASE DE INDUÇÃO DA QUIMIOTERAPIA

Bessani MP^{a,b,c}, Scandolaro TB^{b,d}, Silva JF^{a,b,c}, Alves FM^{a,b,c}, Oliveira ST^{a,b,c}, Vassellai MEF^{a,b,c}, Garbim MR^{a,b}, Trigo FC^e, Panis C^{b,c}

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

^b Laboratório de Biologia de Tumores, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, PR, Brasil

^c Liga Acadêmica de Oncologia Clínica e Cirúrgica e de Hematologia, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, PR, Brasil

^d Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Instituto do Câncer de Londrina, Londrina, PR, Brasil

Objetivos: Analisar os níveis circulantes de anticorpos antineutrófilos (p-ANCA) circulantes em pacientes com leucemia linfocítica aguda pediátrica B (LLA-B) ao diagnóstico (D0) e ao longo da fase de indução do tratamento quimioterápico (D8, D15, D22 e D29). **Material e métodos:** Recrutamento de 17 pacientes atendidos em um hospital de referência do SUS para tratamento de LLA-B, num intervalo de 2 anos. A quantificação dos níveis circulantes de p-ANCA nas amostras de plasma foi feita por ensaio imunoenzimático e expressa em U/mL. Usou-se como controle um grupo de pacientes pediátricos fora de tratamento (n = 4). Os dados foram comparados no programa estatístico GraphPad Prism 7.0 e considerou-se significante p < 0,05. **Resultados:** A média dos pacientes foi de 6,7 anos, com leucemia média ao diagnóstico superior a 40.000 leucócitos/mm³. Apenas 2 pacientes apresentaram positividade para invasão do sistema nervoso central ao diagnóstico. Altos níveis de p-ANCA foram encontrados diferencialmente expressos nos pacientes do grupo D0 em relação ao grupo controle (25,83 ± 6,04 U/L para D0 e 4,68 ± 1,72 U/L para o grupo controle, p = 0,05). O mesmo perfil foi observado na comparação entre o grupo controle e os pacientes do grupo D29 (14,16 ± 2,42 U/L para o grupo D29, p = 0,03). Entre os demais grupos, não houve diferença significativa (p > 0,05). **Discussão:** Os p-ANCA são anticorpos produzidos contra a mieloperoxidase presente nos grânulos azurofílicos dos neutrófilos. Essa enzima participa ativamente do sistema imune inato, e libera subprodutos oxidativos, como o ácido hipocloroso (HOCl), e está intimamente relacionada à formação das NETs, armadilhas produzidas pelos neutrófilos. Embora pouco se conheça sobre o papel das NETs fora do processo infeccioso, estudos indicam que essas estruturas teriam um papel importante para conter a disseminação de células neoplásicas. Assim, a produção de p-ANCA em LLA-B sugere que possam ser um mecanismo desencadeado pelo tumor, estimula a produção desses anticorpos antineutrófilos, para conter seu efeito antitumoral. **Conclusão:** Os achados mostram que existe a produção de anticorpos antineutrófilos em pacientes com LLA-B e sugerem que os níveis de p-ANCA são progressivamente aumentados durante a fase inicial do tratamento da LLA-B.

297 ARTEMETHER INDUCES APOPTOSIS VIA NOXA AND G1 CELL CYCLE ARREST IN LEUKEMIC CELLS

Mancuso RI, Castillo AC, Saad STO

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Background: Artemisina *annua* L. has been used for over 2,000 years in traditional Chinese medicine as an antipyretic. The active principle extracted from this plant, artemisinin (ARS), is routinely used in the treatment of malaria worldwide. Artemether (ARM), a liposoluble derivative of the well-known anti-malaria drug ARS, has shown potential therapeutic effects against tumors *in vitro* and *in vivo*. ARM is a sesquiterpene lactone compound containing an endoperoxide moiety. Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by accumulation of abnormally differentiated, undifferentiated, and highly proliferative cells of the hematopoietic system in the bone marrow, blood and other tissues. AML commonly affects older individuals unsuitable for intensive chemotherapy. Prognosis of these elderly patients is very

poor, highlighting the need for alternative therapeutic approaches. **Aims:** To evaluate the effects of artemether (ARM) in leukemic cells. **Materials and methods:** The cell lines U937 and HL60 were cultured in RPMI 1640 and IMDM medium, respectively, and supplemented with 10% (v/v) heat-inactivated fetal bovine serum and antibiotics. Cell viability was determined by MTT assay. Apoptosis was evaluated using annexin-V and propidium iodide (PI) staining. Autophagy was evaluated by acridine orange. Intracellular O₂-content was determined by MitoSOX™ Red followed by flow cytometry (FACSCalibur™). Quantification of several proteins of the apoptosis pathway and proteins involved in cell cycle regulation was performed by Western blot. **Results:** ARM inhibited proliferation of both cell lines in a dose- and time-dependent manner when compared to cells treated with the vehicle (DMSO). ARM significantly reduced cell viability at 20 μM and 1 μM after 24 hours and 48 hours of treatment with U937 line. ARM treatment at 20 μM and 1 μM increased the apoptotic cell percentage (n = 4, p = 0.0286, increase of 17.46% and 23.04%, respectively, after 24 hours and 15.08% and 26.8% after 48 hours). Also, ARM significantly reduced cell viability in HL60 line at 50 μM and 25 μM after 24 hours, and 48 hours after treatment. ARM induced apoptosis in HL60 cell line at 50 μM and 25 μM (n = 4, p = 0.0286, increase of 29.95% and 24.38%, respectively, after 24 hours and 38.1% and 27.67% after 48 hours). Additionally, an increased protein expression level of Noxa was observed in both cell lines. ARM-treated U937 and HL60 cells increased acid vesicular organelle formation at 48 hours after treatment in relation to control cells. Superoxide production was induced by ARM in both cell lines after 16 hours of treatment with ARM. ARM treatment resulted in an increased cell arrest in G₁/G₁ phase in both cell lines, accompanied by a pronounced decrease in the expression of CDK2, CDK6, cyclin A, and cyclin D proteins and increased p21 and p27 expression in U937 cell line. **Conclusion:** Our preliminary results demonstrated that the artemisinin derivative, ARM, has anti-cancer activity in leukemic cell lines. ARM probably acts through Noxa up-regulation and consequent cell cycle arrest in G₁. These pathways are being evaluated for further understanding of the mechanisms mediating the anti-leukemic effects of ARM.

298 ASPERGILOSE INVASIVA EM PORTADORA DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA – UM RELATO DE CASO

Moura MCN^a, Silva ACV^a, Moura HC^a, Santos IMFD^a, Lopes ACC^a, Aroucha AQSM^a, Costa MFH^a, Junior VRS^b

^a Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

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

Objetivo: Descrever caso de aspergilose pulmonar invasiva como complicação infecciosa na leucemia promielocítica aguda (LPA). **Material e métodos:** Revisão de prontuário médico. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, 40 anos, com evidência de pancitopenia em rotina pré-operatória para colelitíase: hemoglobina = 6,2 g/dL, leucócitos = 57.400/mm³ com 78% de blastos e plaquetas = 20.000/mm³. Imunofenotipagem de sangue periférico mostrou acentuada leucocitose com predomínio de promielócitos. Expressão dos antígenos CD13, CD33, CD117, CD38 e CD64; associada à ausência dos antígenos HLA-DR e CD34, sugeria hipótese de LPA, variante microgranular. Iniciado protocolo de indução para prognóstico de alto risco com idarubicina e ácido transretinoico (ATRA) seguida de primeira consolidação. Durante aplasia medular, a paciente apresentou quadro de dor torácica e dispneia progressivas; feita tomografia computadorizada de tórax, que exibiu nódulo com escavação, com material com densidade de partes moles, separado da parede por pequeno espaço aéreo, media 1,5 x 1,4 cm, compatível com sinal do crescente aéreo, sugestivo de infecção pulmonar por aspergilose invasiva, a despeito de profilaxia primária com fluconazol. Instituída terapia antifúngica com poliênicos e posterior profilaxia secundária com itraconazol para a próxima consolidação. Houve reativação da infecção fúngica no período de neutropenia após a 2ª consolidação, conduziu a novo tratamento antifúngico. Simultaneamente à terceira consolidação, optou-se então por terapia com voriconazol, no intuito de inibir atividade da lesão pulmonar residual. Paciente evoluiu sem sintomas respiratórios e com remissão completa da lesão pulmonar ao exame de imagem. **Discussão:** Infecções fúngicas invasivas (IFIs) ocorrem entre 5%-40% dos pacientes portadores de doenças hematológicas malignas, são mais comuns na leucemia mieloide aguda (LMA). Espécies de

Aspergillus representam uma das maiores causas de mortalidade em pacientes imunossuprimidos, tornam a profilaxia antifúngica uma importante estratégia nesse grupo. As evidências atuais apontam o posaconazol como droga de melhor nível de evidência na prevenção IFIs e única comprovadamente relacionada a menor mortalidade; entretanto, seu elevado custo torna seu uso inviável em muitos serviços. Recomenda-se ainda o uso de fluconazol ou itraconazol como opções eficazes, com a ressalva de que o fluconazol apresenta ação limitada sobre espécies filamentosas, como o *Aspergillus ssp*. No presente caso, paciente desenvolveu IFI pulmonar em vigência do uso profilático de ambos os azólicos. Assim, decidiu-se pelo uso de voriconazol oral na dose terapêutica de 200 mg/dia para controle da infecção e evitar possíveis complicações catastróficas, droga de escolha na abordagem terapêutica da aspergilose invasiva em pacientes neutropênicos por protocolos internacionais. Paciente manteve-se assintomática, com resolução completa da lesão aos exames de imagem. **Conclusão:** Apesar de a incidência de IFIs permanecer elevada em pacientes portadores de neoplasias hematológicas, sobretudo na LMA, o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais acurados e o surgimento de novas classes de antifúngicos azólicos, com maior espectro de ação, aliados a medidas de proteção individual e monitoração para identificação precoce de sinais de infecção fúngica, têm contribuído amplamente para queda das taxas de morbimortalidade e menor tempo de hospitalização desses pacientes.

299 ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS IL-1B -511 C/T E IL-18 -137 G/C COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA EM PACIENTES DA AMAZÔNIA BRASILEIRA

Alves FS^a, Xabregas LA^a, Souza GL^b, Kerr MWA^c, Tarragô AM^d, Pimentel JPD^d, Santiago MRR^d, Carvalho MDPSS^{a,c}, Malheiro A^{a,d,e}, Costa AG^{a,d,f,g}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Centro Universitário FAMETRO, Manaus, AM, Brasil

^c Centro Universitário do Norte (UniNorte), Manaus, AM, Brasil

^d Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

^e Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^f Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^g Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, AM, Brasil

Objetivo: Associar os polimorfismos nos genes das citocinas inflamatórias IL1 β (-511C/T) e IL-18 (-137G/C) com o prognóstico clínico de pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) diagnosticados na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam). **Material e métodos:** O modelo do estudo foi do tipo transversal e caso-controle. Foram genotipadas 148 amostras de DNA criopreservadas no laboratório de tipagem de HLA da Fundação Hemoam e 203 amostras de indivíduos controles. Os polimorfismos em estudo foram analisados através da amplificação da região de interesse pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida pela reação de polimorfismo de comprimento de fragmento de restrição (RFLP) e pela coleta de dados a partir de prontuários médicos. Foram feitas as regressões linear simples e múltipla para investigar a associação entre os polimorfismos e a ocorrência de leucemia, além das variáveis mudança de grupo de risco de tratamento, recaída e óbito. **Resultados:** A maioria dos pacientes pertenceu a até 10 anos (43%), o gênero masculino (63%) e etnia parda (78%) predominaram. A maioria dos pacientes (73%) era portadora de LLA tipo B, 76% foram realocados no grupo alto risco, 69% recaíram durante o tratamento e 44% evoluíram a óbito. Neste estudo, o genótipo C/T (IL1 β -511C/T) foi associado como fator de risco para o desenvolvimento de LLA (C/C vs. C/T + T/T [OR: 2,06, IC 95%: 1,07-3,98, p = 0,028]), (C/C vs. C/T [OR: 2,29, IC 95%: 1,16-4,52, p = 0,015]). Em contrapartida, não se observou associação dos genótipos de IL18 com a LLA. Não foi observada associação dos genótipos em estudo com a recaída e o óbito. Por outro lado, ao analisar o grupo de alto risco de tratamento, observou-se que indivíduos com o genótipo C/C apresentaram até 9 vezes mais chances de mudar de grupo de risco (IL1 β -511C/T) (C/C vs. T/T [OR: 9,12, IC 95% 0,49-166,91, p = 0,046]). **Discussão:** Este é o primeiro estu-

do que descreve os polimorfismos nos genes das citocinas IL-1 β e IL-18 em pacientes com leucemia linfóide aguda na região amazônica. A citocina IL-18 exerce um papel importante na resposta do hospedeiro contra oncogênese e angiogênese, é associada na literatura com o prognóstico desfavorável em pacientes com leucemia mieloide aguda e em outros tipos de câncer (Wang et al., 2016). Neste estudo não foi possível observar associação para esse polimorfismo. A citocina IL-1 β é responsável por ampliar a cascata inflamatória através da ativação de células T (Th1 e Th2), regular a expressão de moléculas de adesão e induzir a produção de outras citocinas pró-inflamatórias. Na literatura, tem sido associada ao risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer, por exemplo leucemia mieloide aguda, câncer de próstata, câncer de mama metastático, entre outros (Xu et al., 2014; Wang et al., 2017; Tullota et al., 2017). **Conclusão:** As variantes genéticas da citocina IL-1 β podem estar associadas ao desenvolvimento da leucemia linfóide aguda. O genótipo IL1 β -511 C/T foi associado ao risco de leucemia, enquanto o genótipo C/C foi associado com a mudança de grupo de risco de tratamento. No entanto, estudos futuros são necessários para entender a influência desses SNPs em pacientes com leucemia linfóide aguda na região amazônica.

300 ASSOCIAÇÃO DOS POLIMORFISMOS NOS GENES DOS RECEPTORES TLR4 E CD14 COM O PROGNÓSTICO CLÍNICO DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

Xabregas LA^a, Alves FS^a, Rodrigues MGA^b, Neto FMDS^c, Tarragô AM^{a,c}, Santiago MRR^c, Pimentel JPD^c, Carvalho MDPSS^{a,c}, Marie-AMA^{a,c,d}, Costa AG^{a,b,c,d,e}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^c Programa de Apoio à Iniciação Científica (PAIC), Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^e Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, AM, Brasil

Objetivo: Avaliar a influência dos polimorfismos nos genes dos receptores TLR4 (Asp299Gly e Thr399Ile) e CD14 (-159) no prognóstico clínico de pacientes diagnosticados com leucemia linfóide aguda (LLA). **Material e métodos:** Foi feito um estudo do tipo transversal e caso-controle com 148 amostras de DNA de pacientes diagnosticados com LLA e 186 amostras de candidatos a doação de sangue para compor o grupo controle. A genotipagem dos indivíduos foi feita através da amplificação do material genético por meio da técnica de PCR. Em seguida, o produto da PCR foi submetido à técnica de RFLP para que fosse feita a reação de restrição com enzimas específicas. A visualização do produto final foi feita por eletroforese em gel de agarose, corado com brometo de etídio. A tabulação dos genótipos e a análise estatística foram feitas com o programa Excel versão 2013 e por um aplicativo online (<https://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>), respectivamente. **Resultados:** Não foi observada associação entre os genótipos dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do TLR4 e CD14 com a LLA (TLR4299: A/A vs. A/G + G/G [OR:0,879, IC 95%:0,003-1,86, p = 0,035], G/G vs. A/G [OR: 39,00, IC 95%:0,003-1,86, p = 0,035], TLR4399: C/C vs. C/T+T/T [OR:1,66, IC 95%:0,60-4,58, p = 0,319], CD14: C/C vs. C/T + T/T [OR:1,20, IC 95%:0,74-1,94, p = 0,44]). No entanto, ao avaliar a associação desses SNPs com a mudança de grupo de risco de tratamento (baixo vs. alto risco), observamos que os genótipos G/G e T/T podem aumentar em 14 vezes o risco de o paciente com LLA mudar de grupo de risco de tratamento (TLR4299: G/G vs. A/A [OR: 13,51, IC 95%:0,053-342,18, p = 0,035], TLR4399: T/T vs. C/C [OR: 14,10, IC 95%:0,55-357,11, p = 0,031]). Não foram observadas associações desses SNPs com as variáveis óbito e comorbidade. **Discussão:** Nossos resultados sugerem que os genótipos homozigotos mutados G/G (Asp299Gly) e T/T (Thr399Ile) do TLR4 são fatores de risco para mudança no grupo de risco de tratamento em pacientes com LLA. Kutikhin et al., 2011, e Schnetzke et al., 2015, também sugeriram que polimorfismos no gene TLR4/CD14 e TLR9 podem ser fatores de risco para complicações infecciosas na LMA e na LLA. **Conclusão:** Este é o primeiro estudo a mostrar que variantes na via TLR podem estar envolvidas com a evolução clínica da LLA. No entanto, estudos adicionais, com maior amos-

tagem, devem ser conduzidos para confirmar o papel da genética do paciente com LLA no prognóstico clínico da doença.

301 ATUALIZAÇÃO DOS DADOS DA ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO INTEGRADA PARA PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE UM ESTUDO BRASILEIRO MULTICÊNTRICO EM CENTRO DE REFERÊNCIA

Silva FB^a, Madeira MIA^a, Figueiredo-Pontes LL^a, Lima ASG^a, Coelho-Silva JL^a, Scheucher PS^a, Bertini VHLL^a, Pagnano K^b, Rego EM^a, Traina F^a

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

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

Objetivo: Avaliação e atualização da estratificação de risco citogenético e risco integrado de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) incluídos no estudo brasileiro multicêntrico do Consórcio Internacional de Leucemia Aguda (ICAL), com o uso de um laboratório de referência na feitura do cariótipo convencional e dos testes moleculares. **Material e métodos:** Pacientes com diagnóstico de LMA (exclusive leucemia promielocítica aguda) de acordo com a Organização Mundial da Saúde, com idade superior a 18 e inferior a 66 anos, foram incluídos. Os pacientes foram estratificados em categorias de baixo, intermediário ou alto risco com base na classificação ELN 2010, com poucas modificações que incluíram contagem total de leucócitos $> 100 \times 10^9/L$ e BCR-ABL1 como alto risco e > 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 CBFβ-MYH11 e mutações no NPM1 e FLT3. Euro SKY foi usado para investigar mutações bialélicas em CEBPa. **Resultados:** Até o presente momento, 126 pacientes foram avaliados para a citogenética convencional e o cariótipo foi de baixo risco em 14 (11%), risco intermediário em 46 (37%), alto risco em 22 (17%) e inconclusivo em 44 (35%). De acordo com a estratificação de risco integrado clínico, citogenético e molecular, os pacientes com LMA foram classificados como baixo risco ($n = 29$; 23%), risco intermediário ($n = 26$, 20%), alto risco ($n = 42$, 33%) e inconclusivo ($n = 31$, 24%). Através da avaliação de risco pelo cariótipo, 73% ($n = 60$) dos pacientes com resultado informativo foram classificados como baixo risco e risco intermediário. No grupo de pacientes definido como baixo risco foi observada a $t(8;21)$ em 13% ($n = 8$) e $inv(16)$ em 10% ($n = 6$). No grupo de pacientes definido como risco intermediário foi definido cariótipo normal em 57% ($n = 34$) e outras anormalidades cromossômicas não classificadas como favorável ou alto risco em 20% ($n = 12$). Ao se fazer a avaliação de risco integrada, 26 pacientes [NPM1 e FLT3 ($n = 6$; 13%) e casos sem marcador adicional ($n = 20$; 43%)] foram definidos como risco intermediário. Marcadores de alto risco que permitiram um refinamento do grupo de risco intermediário definido pelo cariótipo foram FLT3 ($n = 6$; 13%) e $WBC > 100 \times 10^9/L$ ($n = 5$; 11%) e marcadores de baixo risco foram NPM1 (5; 11%) e CEBPa ($n = 4$; 9%). Nos casos em que ocorreu avaliação do risco na ausência da citogenética, foi observada a $t(8;21)$ ($n = 5$; 11%), FLT3 ITD ($n = 4$; 9%), $WBC > 100 \times 10^9/L$ ($n = 3$; 7%) e $inv(16)$ ($n = 1$; 2%). Dos pacientes, 22 (17%) apresentaram alto risco definido pela citogenética e entre as alterações foram observados cariótipo complexo com anormalidades estruturais e numéricas ($n = 12$); hiperdiploidia com a presença da $t(9;22)$ ($n = 1$); hiperploídia com outras anormalidades estruturais ($n = 3$); $t(9;22)$ na presença de outra anormalidade estrutural ($n = 1$); anormalidades isoladas que definem risco como a $inv(3)$ ($n = 1$), $del(5q)$ ($n = 3$) e anormalidades que envolveram o braço curto do cromossomo 17 ($n = 1$). **Conclusão:** Os resultados indicam a factibilidade da aplicação do risco integrado clínico, citogenético e molecular em um estudo multicêntrico brasileiro e indicam que a citogenética convencional é uma ferramenta relevante na estratificação de risco nos pacientes com LMA.

302 AVALIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS E TEMPO DE PROGRESSÃO DE PACIENTES ASSINTOMÁTICOS COM INFECÇÃO POR HTLV PARA ATLL

Marques KS, Nukui Y, Rocha VG

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

Objetivo: Avaliação epidemiológica, inclusive a incidência de leucemia/linfoma de células T do adulto/Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL) no grupo de pacientes portadores crônicos com Human T-cell Lymphotropic Viruses type I (HTLV-1) assintomáticos e o tempo de evolução para ATLL a partir do diagnóstico. **Material e métodos:** Estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico, feita por meio da coleta e análise de dados dos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de HTLV da Disciplina de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Feito levantamento dos prontuários de pacientes atendidos no ambulatório de 1996 a 2018 com diagnóstico de infecção pelo HTLV. As variáveis estudadas foram demográficas e temporais (seguimento de pacientes assintomáticos com anti-HTLV-1 positivo até o possível desfecho à ATLL). A informações foram organizadas em um banco de dados e as variáveis analisadas em valores percentuais, com média e mediana. Posteriormente serão associados dados de carga pró-viral, laboratoriais, imunofenotipagem, e todos esses dados serão submetidos a análise estatística. **Resultados:** Dos 471 pacientes acompanhados no ambulatório de HTLV, 152 foram excluídos ou por se tratar de infecção pelo HTLV-2 ou por óbito por outras causas/abandono de seguimento sem apresentar pelo menos um estudo imunofenotípico. Dos 314 pacientes restantes, 4 (1,25%) apresentaram o diagnóstico de ATLL ao longo do período analisado, com ocorrência igual entre homens e mulheres. A idade média foi de 64,5 e a mediana de 71 anos. Quanto à etnia, apenas um era amarelo (25%) e os demais brancos (75%). Com relação ao nível de escolaridade, apenas um apresentava nível superior e todos os demais com pelo menos 1º grau completo. O tempo médio de evolução para ATLL de pacientes previamente assintomáticos desde a constatação de sorologia positiva para anti-HTLV-1 foi de 16 anos, com mediana de 13. **Discussão:** Tais resultados parciais revelam surgimento de ATLL em 1,25% do total de portadores de HTLV-1 seguidos naquele período e os resultados são próximos aos dados da literatura, já que suas complicações, inclusive a ATLL, ocorrem em cerca de 2,5 a 5% dos infectados. ATLL ocorre apenas em adultos, com média de 58 anos, pouco inferior em relação ao estudo, que foi de 64,5 anos. Apesar de ocorrência igual de ATLL no estudo entre homens e mulheres, a relação homem/mulher relatada na literatura é de 1,5:1. Em todo o mundo, cerca de 20 milhões de pessoas estão infectadas com o HTLV-1, 90-95% portadores assintomáticos. A ATLL constitui forma grave de leucemia/linfoma, que ocorre na vida adulta, de difícil tratamento e é, geralmente, fatal. Manifesta-se, em geral, após longo período de latência. Esse período, no Japão, é de cerca de 60 anos, enquanto no Brasil a doença manifesta-se uma década mais cedo. **Conclusão:** Há poucos estudos de coorte prospectivos e com curto período de acompanhamento para avaliar taxa de incidência confiável e tempo de evolução para ATLL, como também das primeiras alterações antes do desenvolvimento da doença. Por isso a relevância de se mostrarem dados epidemiológicos e de seguimento ao longo do tempo de pacientes com sorologia positiva para HTLV-1 com evolução para ATLL, para maior entendimento dessa condição rara e extremamente grave.

303 AVALIAÇÃO DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA POR CITOMETRIA DE FLUXO MULTIPARAMÉTRICA PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA NO BRASIL: RESULTADOS DE ESTUDO MULTICÊNTRICO (ICAML2015)

Marani LO^a, Costa AFO^a, Madeira MIA^a, Traina F^a, Scheucher PS^a, Lima ASG^a, Pagnano K^b, Pallota R^c, Bittencourt R^d, Kerbauy F^e, Feliciano JV^f, Higashi M^g, Nunes E^h, Gloria ABⁱ, Coustan-Smith E^j, Campana D^j, Rego EM^l, Pontes LL^f

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

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

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

^d Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

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

^f Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

(FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

^g Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

^h Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

ⁱ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^j National University of Singapore (NUS), Singapore

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

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença clonal com proliferação exacerbada de blastos da linhagem mieloide, compromete funcionalmente a hematopoese. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, a taxa de cura permanece baixa (30%-40%), principalmente em países em desenvolvimento, como o Brasil. A identificação precoce de células leucêmicas residuais (ou doença residual mensurável – DRM) por citometria de fluxo multiparamétrica (CFM) é uma ferramenta diagnóstica relevante para prever o sucesso terapêutico, provê informações referentes à detecção de imunofenótipos associados à leucemia (LAIPs, do inglês *Leukemia Associated-Immunophenotypes*), análise do padrão de maturação celular e identificação de células-tronco leucêmicas. Entretanto, a análise de DRM por CFM requer aprimoramento técnico e padronização entre laboratórios. **Objetivos:** Padronizar um protocolo multicêntrico para avaliação de DRM e aliar as estratégias de análise de LAIPs e o padrão de maturação celular na coorte do estudo ICAML2015. **Material e métodos:** Após separação por gradiente de centrifugação, células mononucleares da medula óssea foram distribuídas – 5×10^5 (diagnóstico) ou 1×10^6 (DRM) – e marcadas com anticorpos do painel (CD45, CD33, CD34, CD117, CD38, HLA-DR, CD14, CD123, CD7, CD11b, CD4, CD56, CD13, CD19, CD11c, CD64, CD15, CD133, NG2 E CD41a) para aquisição e análise (FACSCantoll/FACSDiva). Todas as análises foram feitas no Laboratório de Hematologia da FMRP-USP. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de LMA de novo ou secundária a síndrome mielodisplásica (média, 18-65 anos), de junho/2015 a julho/2019, provenientes de 9 centros brasileiros. Os pacientes foram estratificados quanto ao risco em baixo, intermediário ou alto, de acordo com a classificação da *European LeukemiaNet*. **Resultados:** Os resultados foram expressos como porcentagens de células nucleadas viáveis que abrangeram o fenótipo anormal e a positividade para DRM, definida como maior do que 0,1%. Houve supervisão do laboratório internacional de Yong Loo Lin School of Medicine, Universidade Nacional de Singapura. Até o momento, 143 pacientes foram incluídos e foram excluídos 67, principalmente por estratificação de alto risco. Os LAIPs para a detecção de DRM foram identificados com sensibilidade mínima de 0,1% e suas frequências foram analisadas de acordo com a estratificação de risco. Observou-se elevada expressão de CD19 em pacientes de baixo risco, enquanto a expressão de CD7 foi maior em pacientes de alto risco. **Discussão:** Nossos resultados validam o método proposto para avaliação de DRM. Adicionalmente, foi possível evidenciar LAIPs em nossa coorte como possíveis marcadores para estratificação de risco. A continuidade da coleta de dados permitirá determinar o impacto da análise quantitativa para DRM (0-0,1% vs. $\geq 0,1\%$) e correlacionar a presença de células leucêmicas residuais com a estratificação de risco e desfecho clínico. **Conclusão:** A padronização de um protocolo multicêntrico para DRM na rotina laboratorial tem grande valor em um país grande e em desenvolvimento, no qual métodos moleculares avançados são de pouco acesso. Por fim, a padronização de métodos para detecção de DRM pode contribuir com a predição de respostas ao tratamento e, futuramente, guiar intervenções no tratamento da LMA.

304 AVALIAÇÃO DO RISCO CARIOTÍPICO NA SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: ESTUDO DE COORTE RETROSPECTIVA NA REGIÃO DO ABC PAULISTA, BRASIL

Vigiato JA, Umeda LM, Neves CD, Nóbrega F, Mauad VAQ, Borducchi DMM

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

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia mielo-proliferativa agressiva, caracterizada pela proliferação patológica de células precursoras da via de diferenciação mieloide, com incidência de 1.11 casos por 100 mil pessoas por ano. **Objetivo:** Caracterizar os pacientes adultos com LMA atendidos no Hospital Estadual Mário Covas (HEMC), em Santo André, de forma crítica e evolutiva, referente aos critérios epidemiológicos, prognósticos de risco cariotípico e terapêuticos. **Material e métodos:** Estudo de coorte histórica, descritivo e inferencial, baseado na revisão de prontuários de pacientes com 18 a 65 anos atendidos no HEMC entre 2004 e 2018. A descrição gráfica dos dados de sobrevida global (SG) e livre de doença (SLD) foi feita pelas curvas de Kaplan-Meier e o teste de significância estatística foi feito pelas análises de *log-rank*. **Resultados:** Foram incluídos 55 pacientes, com a relação M:F de 1:1,037 e a média de 48,2 anos (IC 95% 18-65). Não houve

diferença significativa da idade conforme o ano de diagnóstico ($p = 0,45$). A SG dos pacientes com intenção curativa em 60 meses foi de 18,1%, a mediana foi de 5,9 (2,03-8,2) meses. Conforme classificação pela *European Leukemia Net* (ELN), evidencia-se melhor definição do perfil cariotípico no decorrer dos anos, com redução dos pacientes sem dados de 68% nos anos prévios a 2010 a 8% entre 2014 e 2016; e aumento dos pacientes estratificados, especialmente do risco adverso de 0% entre 2010 e 2012 a 38% entre 2012 e 2014. A SG em 60 meses conforme a ELN foi de 50% no risco favorável ($n = 2$), 24,5% no risco intermediário ($n = 32$) e 0% no risco adverso ($n = 8$), as medianas foram de 3,37, 8,2 e 1,7 meses, respectivamente ($p = 0,001$). A SLD em 60 meses no grupo favorável foi de 100%; no intermediário de 32,5%, com mediana de 8,2 meses; e no adverso de 0%, com mediana de 1,7 mês e último evento aos 5,2 meses ($p = 0,2$). **Discussão:** A SG dos pacientes foi semelhante comparada à de estudos do Rio Grande do Sul (25%) e Campinas (27%), porém menor do que Teresina (40%), associou-se à inclusão de pacientes pediátricos neste estudo. Nota-se melhor definição do perfil cariotípico, porém se ressalta que a avaliação do risco adverso ainda é incompleta pela ausência de pesquisas moleculares, em especial NPM-1 e FLT3. Referente à SG, corroboram-se menor sobrevida no risco intermediário e alto, também exemplificados em estudo de São Paulo, com mediana da SG do risco intermediário-1 de 12,4 meses, intermediário-2 de 10,1 e alto de 10,4, comparados ao baixo, de 19,8. O grupo intermediário apresentou maior número de pacientes com remissão completa (RC) e também com recidiva, contabilizou 13 recidivas, comparados a zero no grupo favorável, três no adverso e três no sem dados. O grupo adverso apresentou somente três pacientes em RC, porém que vieram a falecer em 5,2 meses. Ressalta-se a indicação de transplante alogênico de células hematopoéticas em pacientes com risco adverso e acima de 40 anos, é uma modalidade de tratamento de difícil acesso, especialmente no Sistema Único de Saúde. **Conclusão:** A grande disparidade do número de casos favoráveis, intermediários e adversos aponta para a tendência a prognósticos desfavoráveis em nossa população, importante para a elaboração de planos de abordagem na LMA.

305 BASTONETES DE AUER EM NEUTRÓFILOS MADUROS COMO CONSEQUÊNCIA DE TRATAMENTO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA COM ÁCIDO ALL-TRANS RETINOICO (ATRA)

Chiappetta PCDS, Bassitt RP, Arantes MLC, Matias CF, Mourad SC, Santos CFD, Carvalheiro PC, Sandes AF

Grupo Fleury, Brasil

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA) com achados clínicos e biológicos peculiares, caracterizada por infiltração da medula óssea por promielócitos anômalos hipergranulares (forma clássica) ou microgranulares (variante hipogranular). Bastonetes de Auer são inclusões citoplasmáticas resultantes da fusão de grânulos primários e estão presentes em mieloblastos na LMA e síndromes mielodisplásicas. Na LPA, os bastonetes de Auer costumam ser maiores do que em outras subtipos de LMA e células com múltiplos bastonetes de Auer em forma de feixe (célula de Faggot) são encontradas na maioria dos casos da forma clássica. O tratamento da LPA é baseado em esquemas contendo ATRA, que age nas células leucêmicas induzindo a diferenciação para neutrófilos maduros. Nesse processo de diferenciação, o bastonete de Auer pode continuar presente durante a maturação celular de promielócitos clonais, podendo ser encontrado até mesmo em neutrófilos maduros do sangue periférico. **Objetivo:** Relatar dois casos de LPA que apresentaram neutrófilos maduros com bastonete de Auer na análise microscópica de sangue periférico após início de tratamento. **Relato de caso 1:** Homem, 61 anos, apresentou no hemograma admissional anemia, leucopenia, plaquetopenia e 20% de blastos com características sugestivas de promielócitos displásicos. No mielograma observaram-se 72% de blastos de tamanho e formato nuclear variáveis, citoplasma basofílico, intensamente hipergranular, alguns com bastonete de Auer e algumas "células de Faggot". O rearranjo PML/RARA foi demonstrado por testes moleculares, confirmou o diagnóstico de LPA. O ATRA foi introduzido ao diagnóstico e, alguns dias após, foi notada em análise microscópica do sangue periférico a presença de neutrófilos com núcleos displásicos contendo bastonete de Auer em seu citoplasma. **Relato de caso 2:** Homem, 40 anos, apresentou hemograma admissional com anemia, leucocitose, plaquetopenia

e 92% de blastos com características de promielócitos displásicos. O diagnóstico de LPA foi confirmado por FISH para PML/RARA, positivo em 192 das 200 interfases analisadas. Após 13 dias do início do tratamento foram visualizados alguns neutrófilos com bastonete de Auer em análise microscópica do sangue periférico. **Discussão:** A LPA se caracteriza por uma diferenciação anormal das células mielóides relacionada à fusão dos genes PML (gene da leucemia promielocítica) e RAR α (gene receptor de ácido retinoico). A oncoproteína transcrita a partir dessa fusão causa o bloqueio na diferenciação mieloide. A diferenciação induzida pelo ATRA nas células leucêmicas pode gerar células maduras que mantêm alterações morfológicas do diagnóstico, como a presença de bastonete de Auer no citoplasma. Nos dois casos relatados com diagnóstico confirmado de LPA observou-se a presença de bastonete de Auer em neutrófilos maduros somente após aproximadamente 15 dias do início do tratamento com ATRA, em acordo com o que já foi descrito na literatura. **Conclusão:** A presença de bastonete de Auer em neutrófilos maduros é um achado raro, pode ser encontrado em casos de LPA após introdução do tratamento com ATRA. Neutrófilos com bastonete de Auer também foram descritos na LMA com maturação e em alguns casos de leucemia de fenótipo misto.

306 BLINATUMOMAB FOR MINIMAL RESIDUAL DISEASE (MRD) IN ADULTS WITH B-CELL PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (BCP-ALL): MEDIAN OVERALL SURVIVAL (OS) IS NOT REACHED IN COMPLETE MRD RESPONDERS AT A MEDIAN FOLLOW-UP OF 53.1 MONTHS (MOS)

Gökbuget N^a, Dombret H^b, Zugmaier G^c, Bonifacio M^d, Graux C^e, Faul C^f, Topp MS^g, Brüggemann M^h, Taylor Kⁱ, Bargou R^j

^a University Hospital, Germany

^b University Hôpital Saint-Louis, University Paris Diderot, Paris, France

^c Amgen Research (Munich) GmbH, Munich, Germany

^d Verona University, Verona, Italy

^e Université Catholique de Louvain, CHU UCL Namur (Godinne), Neuve, Belgium

^f University Hospital and Comprehensive Cancer Center Tübingen, Universitätsklinikum Tübingen, Germany

^g Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Germany

^h Klinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

ⁱ Amgen Ltd., United Kingdom

^j Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Uniklinikum Würzburg, Würzburg, Germany

Objective: MRD is the strongest predictor of relapse in BCP-ALL. Blinatumomab (blin), a Bispecific T-cell Engager (BiTE®) antibody construct, redirects T-cells to kill CD19+ target cells. In the BLAST study in adults with BCP-ALL and MRD (NCT01207388), we reported that 78% of evaluable pts achieved a complete MRD response after cycle 1 of blin treatment (Gökbuget. *Blood*. 2018;131:1522-1531). After ≥ 18 mos follow-up, median OS was 36.5 (95% CI, 19.8-not estimable [NE]) mos. This report describes OS for adults with BCP-ALL and MRD, with a pt follow-up of ≥ 3 years after blin treatment. **Methods:** The BLAST study enrolled pts with first hematologic complete remission (CR1) or subsequent CR after ≥ 3 intensive chemotherapy blocks, with MRD ($\geq 10^{-3}$) ≥ 2 weeks after the last chemotherapy. Pts received blin (15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{day}$) by continuous infusion (4 weeks on/2 weeks off) for up to 4 cycles. Complete MRD response was defined as no target amplification (minimum sensitivity, 10^{-4}). After MRD response assessment at end of cycle 1, pts could undergo allogeneic HSCT at any time. Estimates of OS were determined overall and by complete MRD response in cycle 1 after follow-up. **Results:** Of 116 pts with MRD, OS was evaluated for the 110 pts with $< 5\%$ blasts at enrollment, including 74 who received HSCT while in continuous CR (CCR) after blin. Median overall OS was 36.5 (95% CI, 22.0-NE) mos (median follow-up, 53.1 mos) and a plateau was reached. Analyses of OS by complete MRD response after cycle 1 in 107 pts estimated median (95% CI) OS of NE (27.3-NE) mos in complete MRD responders (n = 85) and 12.5 (3.2-39.7) mos in MRD nonresponders (n = 22; p = 0.002 by log-rank test). In pts who received HSCT in CCR, median (95% CI) OS from HSCT was NE (25.7-NE) mos in complete MRD responders (n = 61) and 16.1 (1.1-NE) mos in nonresponders (n = 10). In pts with MRD

in CR1, median (95% CI) OS was NE (29.5-NE) mos in complete MRD responders (n = 60) and 10.6 (2.7 to 39.7) mos in nonresponders (n = 13). **Discussion:** In this study, adults with BCP-ALL in hematologic CR with persistent or relapsed MRD had median overall OS of 36.5 mos after blinatumomab treatment (median follow-up, 53.1 mos), and OS reached a plateau. Median OS was not reached among pts who achieved complete MRD response after cycle 1, or who had achieved a complete MRD response with blinatumomab either in CR1 or with subsequent HSCT in CCR. **Conclusion:** These results provide further support for the long-term benefits in OS associated with blinatumomab treatment in adults with BCP-ALL and MRD.

307 CARACTERIZAÇÃO DAS POPULAÇÕES CELULARES IMUNOLÓGICAS EM CAMUNDONGOS IMUNOCOMPETENTES COM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (PML-RAR)

Shiraishi RN^a, Castro TCL^a, Martins F^a, Via FID^a, Santos I^a, Rego EM^b, Queiroz MLS^{a,c}, Saad STO^a, Torello CO^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

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

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

Introdução: O uso de modelos de tumor *in vivo* é uma ferramenta fundamental para investigação da resposta a novos fármacos, além de ser confiável para a medicina translacional. Os modelos humanizados usam animais imunodeficientes na sua maioria, pois não apresentam rejeição contra o enxerto, mas também não exibem resposta imunológica que impeça essa análise para posterior aplicação em humanos.

Objetivo: Caracterizar as populações celulares imunológicas em camundongos imunocompetentes com leucemia promielocítica aguda (PML-RAR α). **Material e métodos:** Camundongos BALB/c (12-16 semanas) foram letalmente irradiados (6Gy) e transplantados *i.v.* após 4h com 1×10^6 células leucêmicas de animais transgênicos PML/RAR α (n = 7). A leucemia foi confirmada pela leucocitose ($> 30 \times 10^3/\mu\text{L}$), e/ou anemia (Hb < 10 g/dL) e/ou plaquetopenia ($< 500 \times 10^3/\mu\text{L}$), associado à presença de blastos no sangue periférico. Camundongos BALB/c sem leucemia (n = 4) foram usados como controle. No 15º dia após o transplante, os animais foram sacrificados e as células da medula óssea, baço e sangue foram caracterizadas por citometria de fluxo. **Resultados:** A leucemia foi confirmada nos animais imunocompetentes no 15º dia; eles apresentaram aumento de células imaturas (CD34⁺) e promielócitos (CD117⁺) na medula óssea (CD34⁺: $6,6 \pm 0,2$ vs. $15 \pm 1,2$; CD117⁺: $5,7 \pm 0,7$ vs. $41 \pm 1,8$; p < 0,001), baço (CD34⁺: $1,3 \pm 0,4$ vs. 35 ± 3 ; CD117⁺: $15 \pm 0,9$ vs. $41 \pm 2,3$; p < 0,001) e sangue periférico (CD34⁺: $1,2 \pm 0,4$ vs. $7,8 \pm 1$; CD117⁺: $1,1 \pm 0,2$ vs. 46 ± 2 ; p < 0,001), indicativos de mau prognóstico. Os animais imunocompetentes apresentaram notável redução de células diferenciadas Gr1⁺Mac⁺ ($85 \pm 0,8$ vs. $4,4 \pm 1,1$; p < 0,0001) na medula óssea quando comparado aos animais controle sem leucemia, além de redução nos linfócitos TCD3⁺ ($34 \pm 0,3$ vs. $14 \pm 0,9$; p < 0,001), linfócitos T helper CD3⁺CD4⁺ ($20 \pm 1,4$ vs. $14,8 \pm 1,1$; p < 0,01) e células natural killer ($6,3 \pm 0,01$ vs. $3,5 \pm 0,9$; p < 0,05) no sangue periférico. Os camundongos imunocompetentes também apresentaram redução de monócitos clássicos Ly6C^{hi} ($89 \pm 0,8$ vs. $41 \pm 6,8$; p < 0,005) e aumento de monócitos não clássicos Ly6C^{low} ($6,2 \pm 0,5$ vs. $39 \pm 5,5$; p < 0,005) no sangue, os quais podem ser precursores da polarização para macrófagos M2. Investigando a polarização de macrófagos, aumento sutil de macrófagos M1 ($1,8 \pm 0,1$ vs. $3,5 \pm 0,3$; p < 0,05) paralelo ao aumento exacerbado de macrófagos M2 imunossupressores ($1,7 \pm 0,3$ vs. $23,1 \pm 1,7$; p < 0,001) foi detectado na medula óssea dos animais imunocompetentes. **Discussão:** A linhagem imunodeficiente NOD/SCID usada em trabalhos anteriores (*Cancer Letters* 2018,414:116) para o estabelecimento da leucemia PML-RAR α é caracterizada pela ausência de linfócitos T e B, segundo *The Jackson Laboratory*. O interessante aqui é que os animais BALB/c, além de apresentar microambiente hematopoético normal, permitem o estabelecimento efetivo da leucemia e apresentam resposta linfocitária competente. **Conclusão:** Nossos resultados mostram que o modelo experimental de leucemia PML-RAR α em animais imunocompetentes BALB/c permite o estudo de aspectos imunológicos e fornece resultados mais próximos dos humanos, o que o torna uma excelente ferramenta na hematologia oncológica.

308 CARACTERIZAÇÃO DE REARRANJOS NO GENE KMT2A EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T PEDIÁTRICA

Sardou-Cezar I^a, Marques LVC^a, Andrade FG^{a,b}, Santos-Bueno FD^a, Paiva VB^a, Zampier CP^a, Terra-Granado E^a, Avila EPN^a, Agudas GCBDEL^a, Pombo-De MDS^a

^a Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrico, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Center for Genetic Epidemiology, Department of Preventive Medicine, University of Southern California, Los Angeles, Estados Unidos

Introdução: Os rearranjos no gene KMT2A/MLL (KMT2A-r) são frequentes em LLA de células precursoras B (LLA-cpB) de lactentes (≤ 1 ano) e em leucemia mieloide aguda (LMA). A Organização Mundial de Saúde recomenda caracterização desses rearranjos devido ao seu poder preditivo de sobrevida global. No entanto, dados sobre os KMT2A-r em LLA-T são escassos. **Objetivo:** Descrever a frequência de KMT2A-r e seus principais parceiros em uma coorte de casos pediátricos de LLA-T e seu valor prognóstico. **Material e métodos:** Foram analisadas amostras de pacientes com LLA-T diagnosticados de 2005 a 2019. Para a identificação dos principais parceiros do KMT2A foi usada a técnica de RT-PCR multiplex (Burmeister et al., 2015). Adicionalmente, foram investigadas mutações em NOTCH1, FBXW7 e N/KRAS pela técnica de PCR seguida de sequenciamento de Sanger e para alterações no gene FLT3 foi feita PCR seguida de gel de agarose. **Resultados:** Cento e vinte sete casos foram incluídos no estudo. Desses, 37 (29%) foram positivos para o KMT2A-r. Sete pacientes eram do sexo feminino e 30 do masculino (taxa masculino:feminino de 4.2:1). Três pacientes (8,1%) tinham idade (≤ 1 ano), 16 (43,2%) entre 2-10 anos e 18 (48,6%) acima de 10 anos. Leucometria $\geq 100.000 \times 10^9/L$ ao diagnóstico foi encontrada em 46,7% dos casos; os parceiros de fusão do KMT2A foram: 16 casos (43%) MLLT1 (ENL), 12 (32%) MLLT4 (AF6), 6 (16%) MLLT3 (AF9), 4 (11%) AFF1 (AF4) e um caso (3%) MLLT10 (AF10). Houve concomitância do KMT2A-r e alterações genéticas recorrentes em LLA-T, inclusive NOTCH1 (4,4%), FBXW7 (11%), N/KRAS (10%), TLX3 (13,5%) e STIL-TAL1 (16%). Entretanto, não foram estatisticamente significantes. Não foram encontradas concomitâncias entre mutações em FLT3 e KMT2A-r nesses casos de LLA-T. O KMT2A-r foi identificado em todos os subtipos imunofenotípicos, ETP (17,5%), imaturo (13,8%), cortical (34,5%) e maduro (34,5%), sem associação estatisticamente significativa. Em relação às análises de sobrevida, os casos com KMT2A-r apresentaram uma menor taxa de sobrevida quando comparados aos casos sem rearranjo, porém não houve significância estatística (5 anos sobrevida global $28,4\% \pm 22,7\%$ e $57,2\% \pm 13,3\%$, respectivamente; $p = 0,53$). **Discussão:** Nossos resultados mostram que o perfil do KMT2A-r em LLA-T é distinto das LLAcPB e da LMA, visto que os pacientes são mais velhos e os parceiros de fusão mais frequentes são o MLLT1 e o MLLT4. Entre os casos de LLAcPB, os pacientes acometidos têm idade ao diagnóstico abaixo de 12 meses e têm como parceiro mais frequente o AFF1. Nas LMAs, o pico de incidência é em crianças até 24 meses e o MLLT3 é o parceiro mais frequente. **Conclusão:** Nossos resultados mostram que os parceiros MLLT1 e MLLT4 são os mais frequentes em LLA-T pediátrica e que o KMT2A-r não apresenta associações com alterações moleculares recorrentes em LLA-T, assim como subtipos imunofenotípicos e dados clínicos-demográficos. Como perspectiva deste estudo, os parceiros serão avaliados em relação à resposta ao tratamento.

309 CARACTERIZAÇÃO E DETERMINAÇÃO DA FREQUÊNCIA E SUBTIPOS FUNCIONAIS DE CÉLULAS NATURAL KILLER EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Costa AFO^a, Marani LO^a, Bianco TM^a, Scheucher PS^a, Madeira MIA^a, Traina F^a, Pagnano KBB^b, Rego EM^{c,d}, Pontes LLF^a

^a Divisão de Hematologia, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^c Centro de Terapia Celular, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^d Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Até o momento, pouco se sabe sobre o papel do sistema imune em regular a leucemogênese na leucemia mieloide aguda (LMA). É possível que haja deficiência numérica ou funcional e/ou que as células neoplásicas sejam resistentes aos efeitos antineoplásicos das células natural killer (NK). Nossa hipótese é a de que as células NK regulem a hematopoese leucêmica e que um desequilíbrio entre seus subtipos funcionais leve à manutenção de doença residual mensurável (DRM).

Objetivo: Caracterizar as células NK de pacientes com LMA ao diagnóstico e após tratamento. **Métodos:** Para análise inicial, incluímos amostras de medula óssea (MO) de pacientes do estudo multicêntrico ICAML2015 ao diagnóstico e após a primeira indução de remissão (DRM 1). Foram estudados 19 casos de LMA entre 18 e 65 anos, dos quais 4 foram avaliados na DRM 1. Células mononucleares da MO foram marcadas com os anticorpos CD45, CD19, CD3, CD16, CD56, CD11b e CD27 para aquisição no citômetro FACSCantoII e análise pelo software FACSDiva 8.0.1. Primeiramente, as células NK foram identificadas como secretórias (CD56^{bright}CD16⁻) e citotóxicas (CD56^{dim}CD16⁺) e, posteriormente, categorizadas pelo estágio maturativo em: 1) CD11b⁻CD27⁻ (tolerantes); 2) CD11b⁻CD27⁺ (secretórias imaturas); 3) CD11b⁺CD27⁺ (secretórias maduras) e 4) CD11b⁺CD27⁻ (Citotóxicas). **Resultados:** A frequência média de expressão de NKs CD56^{dim}CD16⁺ (33,21%) ao diagnóstico foi maior do que a de NKs CD56^{bright}CD16⁻ (3,27%), corroborou dados da literatura. Foram determinadas as frequências médias dos subtipos NK de acordo com a maturação funcional no diagnóstico (CD27⁻CD11b⁻: 3,33%; CD27⁺CD11b⁻: 0,18%; CD27⁺CD11b⁺: 2,86%; CD27⁻CD11b⁺: 93,89%) e na DRM 1 (CD27⁻CD11b⁻: 1,33%; CD27⁺CD11b⁻: 0,24%; CD27⁺CD11b⁺: 7,63%; CD27⁻CD11b⁺: 90,68%). A avaliação da distribuição de células NK de acordo com a estratificação de risco (European LeukemiaNet 2017), foi feita, exceto em 8 pacientes de risco desconhecido, observou-se que a média da expressão de células CD56^{dim}CD16⁺ e CD56^{bright}CD16⁻ ao diagnóstico é maior em pacientes de baixo risco (50% e 4,1%) do que em risco intermediário/alto (20,8% e 1,55%). Quanto à maturação, o mesmo padrão de comportamento foi observado, demonstrou-se maior expressão de células CD27⁻CD11b⁺ em pacientes de baixo risco (96,4%) do que em risco intermediário/alto (92,15%). Células NK tolerantes CD27⁻CD11b⁻ foram mais expressas em pacientes de risco intermediário/alto (3,32%) do que em risco baixo (1,2%). **Discussão:** Observamos o perfil diferencial das células NK na MO de pacientes com LMA, com células citotóxicas predominantes sobre a fração secretória tanto no diagnóstico quanto na DRM. Pacientes de risco favorável apresentaram células NK mais citotóxicas e menos tolerantes em relação aos grupo de risco mais desfavorável, sugerindo possível associação com a fisiopatologia e prognóstico da doença. **Conclusão:** É possível que alterações fenotípicas das células NK possam estar associadas à estratificação de risco dos pacientes com LMA, bem como modificar esse risco nos momentos de avaliação da resposta ao tratamento. Esperamos encontrar correlação entre a persistência de células leucêmicas residuais e disfunção de células NK que venha a justificar estratégias terapêuticas baseadas na imunoterapia mediada por essas células.

310 CÉLULAS LEUCÊMICAS TRATADAS COM INIBIDOR DE RAC (ET-1864) APRESENTAM REDUÇÃO DA VIABILIDADE E PARADA NA FASE G1 DO CICLO CELULAR

Ramos DFV^{a,b}, Duarte ASS^a, Saad STO^a, Lazarini M^{a,b}

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A subfamília Rac de Rho GTPases é formada Rac1, Rac2, Rac3. Essas três proteínas têm sido encontradas superexpressas em diversos tipos de câncer. Rac3 foi o último membro da subfamília a ser descrito e tem sido relacionado com o processo de metástase de células tumorais. Resultados preliminares do nosso grupo mostraram que a expressão gênica de Rac3 está aumentada em amostras de medula óssea de pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) em comparação a doadores sadios. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do tratamento de um inibidor de Rac (EHT-1864) na viabilidade de células leucêmicas. **Material e métodos:** As linhagens mieloides OCI-AML3 e KASUMI-1 foram tratadas com diferentes concentrações (0,1 uM, 0,5 uM, 1,0 uM, 5 uM, 10 uM, 20 uM, 30 uM) do fármaco EHT 1864 (Santa Cruz Biotechnology) por 24, 48 e 72 horas. Após esse período, a viabilidade celular foi avaliada através

de MTT, a apoptose e a formação de vesículas ácidas foram avaliadas por citometria de fluxo através de marcação com anexina V e laranja de acridine, respectivamente o ciclo celular foi avaliado por citometria de fluxo através de marcação com iodeto de propídeo. **Resultados:** O tratamento com o fármaco EHT 1864 reduziu a viabilidade das células OCI-AML e KASUMI1 de maneira tempo- e dose-dependente. Os efeitos do tratamento puderam ser observados a partir de 24 horas nas duas maiores doses testadas. Além disso, o tratamento induziu uma maior porcentagem de células OCI-AML na fase G1 do ciclo celular. Não houve indução de apoptose ou formação de vesículas ácidas. **Discussão e conclusão:** O tratamento in vitro com o fármaco EHT-1864 é efetivo na redução de viabilidade de células leucêmicas, provavelmente através da inibição da proliferação celular, pois não houve indução de apoptose. Nossos resultados indicam que as proteínas da subfamília Rac podem ser importantes alvos terapêuticos na LMA.

311 CHARACTERIZATION OF THE MOLECULAR HETEROGENEITY AND IDENTIFICATION OF CELL MARKERS ASSOCIATED WITH IKZF1 PLUS IN B-CELL PRECURSOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

Blunck CB^a, Poubel CAP^a, Lopes BA^b, Mansur MB^a, Emerenciano M^a

^a Molecular Cancer Study, Division of Clinical Research, Research Centre, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Immunology and Molecular Biology Laboratory, Institute of Health Sciences, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil

Objective: B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemias (B-ALL) are characterized by different genomic alterations that are associated with prognosis and may assist in the patients' risk stratification. B-ALL main cytogenetic-molecular subgroups are: high hyperdiploidy and ETV6-RUNX1, which are associated with good prognosis; TCF3-PBX1 intermediate prognosis; and BCR-ABL1 and KMT2A rearrangements (MLL -r or KMT2A -r), both associated with unfavorable prognosis. Copy number alterations (CNAs) can also be important prognostic markers in B-ALL; for example, IKZF1 deletions (IKZF1^{del}) have been associated with an increase in relapse rate and an unfavorable prognosis. Recently, a new molecular subgroup was described called IKZF1^{plus}. This novel group is defined by the co-occurrence of IKZF1^{del} with deletions affecting CDKN2A, CDKN2B (necessarily in homozygosis), PAX5 or PAR1 region in the absence of ERG deletions. IKZF1^{plus} is associated with a worse prognosis and a significantly higher risk of relapse when compared to the presence of IKZF1^{del} only. Thus, our proposal aims to delineate the molecular profile and to identify specific markers to enable early detection of the IKZF1^{plus} subgroup. **Materials and methods:** We made an initial selection through a database available online to define the gene expression profile associated with the IKZF1^{plus} subgroup. Clinical, CNAs, and RNA-seq data were collected from the TARGET database. The analyses were performed in the R statistical environment (version 3.4.3) and p-values < 0.05 were considered statistically significant. Differentially expressed genes were analysed by DESeq2, and the comparison was based on three patient groups: IKZF1^{wild-type}, IKZF1^{delonly} and IKZF1^{plus}. **Results:** We included in the present study 125 B-ALL cases; they were predominantly male, < 20 years of age and with low WBC count at diagnosis ($\leq 50 \times 10^9/L$). Regarding the status of IKZF1, 16/125 (12.8%) cases were identified as IKZF1^{plus} and 11/125 (8.8%) cases were identified as IKZF1^{delonly}. We observed an enrichment of IKZF1^{plus} cases in B-others and BCR-ABL1 subgroups. Gene expression analysis showed that the DSG2 (involved in apoptosis signalling pathway), PBX1, IL1R2, MLLT3 and CEBPB (involved in transcriptional regulation in cancer) were downregulated in the IKZF1^{plus} group when compared to IKZF1^{delonly}. And SSTR2, RGS13, RGS2 (involved in cAMP signalling pathway) and PRKCZ (involved in VEGF signalling pathway activation) were downregulated in the IKZF1^{plus} group compared to IKZF1^{wild-type} subgroup. We observed that the IGHV7-81 (involved in regulation of B-cell) and APOLD1 (involved in angiogenesis and regulation of cell differentiation) genes were upregulated in the IKZF1^{plus} group. **Discussion:** We show that IKZF1^{plus} has a particular expression profile when compared to the other groups. Although the frequency and clinical relevance of the CNAs that define IKZF1^{plus} have been established, it is still essential to define the molecular heterogeneity underlying this subgroup, since it may contribute to the sombre outcome of patients with IKZF1^{plus}. We understand that the characterization of this heterogeneity may

facilitate the identification of cell markers that may be implemented in a more accessible technology.

312 CITOGENÉTICA NO DIAGNÓSTICO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA EM CRIANÇAS – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Lago MLAP^a, Fernandes MZ^b

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

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

Objetivos: Investigar as alterações citogenéticas presentes em pacientes até 15 anos, portadores de leucemia linfocítica aguda. Caracterizar as alterações numéricas e estruturais encontradas na infância. Estratificar um perfil citogenético encontrados neste estudo de revisão. **Material e métodos:** O estudo de uma revisão bibliográfica, sobre a citogenética no diagnóstico da leucemia linfocítica aguda, fornece didaticamente as alterações numéricas e estruturais em cromossomos de pacientes pediátricos. As variáveis analisadas incluíram consultas a literatura por meio de trabalhos científicos, livros didáticos, periódicos, dissertações e banco de dados, como Scielo, Google Acadêmico, SciHub e Endote. As palavras-chave mais usadas para a pesquisa foram: *acute leukemia lymphocytic, children, cytogenetic e diagnostic*. **Resultados e revisão de literatura:** A leucemia linfocítica aguda (LLA) é uma proliferação clonal maligna de precursores linfóides na medula e mais frequente em crianças. A LLA surge a partir de mutações espontâneas que podem ocorrer durante o desenvolvimento normal dos linfócitos, já que existe atividade mutagênica no processo de rearranjo gênico e a taxa de multiplicação dessas células é alta. A citogenética clássica tem sido considerada um instrumento de diagnóstico de grande importância na medicina clínica; pelo exame de cariótipo, fornece informações sobre as anomalias microscopicamente visíveis. Representa atualmente uma ferramenta importante no diagnóstico, classificação e prognóstico das leucemias agudas. É a parte da genética que estuda os cromossomos, sua estrutura e herança. Como os cromossomos contêm genes, qualquer mudança em sua estrutura ou número pode alterar a expressão gênica, produzir um indivíduo fenotipicamente inviável ou anormal. Do ponto de vista citogenético, as anomalias clonais são detectadas em 50% a 70% (adultos) e 79% a 85% (crianças) das medulas ósseas dos pacientes com LLA e representam o mais importante parâmetro laboratorial de prognóstico. Embora os tipos de anomalias cromossômicas sejam semelhantes em crianças e adultos, uma interpretação acurada do cariótipo é essencial para avaliar a importância dessas distinções. As anomalias cromossômicas numéricas ou estruturais estão presentes em 60% a 85% dos casos de LLA. A alteração numérica associada a bom prognóstico é a hiperdiploidia (51 a 55 cromossomos) e as alterações estruturais são ETV6/RUNX1 (ou TEL-AML1) -t(12;21)(p12;q22) e t(10;14)(q24;q11) – gene do receptor de células T (TCR). É possível esperar mau prognóstico quando encontramos hipodiploidia (< 46 cromossomos), BCR-ABL – t(9;22)(q34;q11), MLL-AF4(t4;11)(q21;q23) e E2A-PBX1 – t(1;19)(q23;p13). **Discussão:** As anomalias citogenéticas detectadas em crianças com LLA tornam-se marcadores para o diagnóstico e prognóstico usado para determinar e monitorar os avanços terapêuticos da atualidade. **Conclusão:** A revisão de literatura levou ao esclarecimento da avaliação citogenética em crianças com leucemia linfocítica aguda. O estudo determinou caracterização e estratificação das alterações citogenéticas, numéricas e estruturais, encontradas na leucemia linfocítica aguda na infância, que servirá de referência para novos estudos.

313 CLINICAL AND GENOMIC ASPECTS OF CHILDHOOD MYELOID NEOPLASMS WITH PTPN11 MUTATIONS: THE BRAZILIAN EXPERIENCE AND A SYSTEMATIC REVIEW

Santos-Bueno FVD^a, Andrade FG^{a,b}, Sardou-Cezar I^a, Almeida DPM^{a,c}, Filho AAC^a, Brisson GD^a, Thuler LCS^d, Bcsigal^e, Pombo-De MDS^a

^a Pediatric Hematology-Oncology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Center for Genetic Epidemiology, Department of Preventive Medicine, University of Southern California, Los Angeles, United States

^c Division of Hematology, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Clinical Research Program, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^e Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukaemia, Brazil

Objective: PTPN11 mutations are found in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) and acute myeloid leukemia (AML) and are associated with inappropriate activation of RAS/MAPK pathway. The diagnostic variables to distinguish MDS/MPN and AML include age, blast percentage, BCR-ABL1 status, PTPN11 mutations, and monosomy of chromosome 7. Although these variables can be helpful in the diagnosis, it is difficult to define MDS/MPN and AML in Brazilian children considering the investigation of somatic and germline mutations in PTPN11. Our objectives were to identify mutations in genes of the RAS/MAPK pathway among children with MDS/MPN and AML and explore the clinical-epidemiologic aspects of PTPN11 mutations through a systematic review. **Materials and methods:** Three hundred and eighty-five children were included [AML (n, 364) and MDS/MPN (n, 21)]. The identification of RUNX1-RUNX1T1, CBFb-MYH11, PML-RAR α , BCR-ABL1, KMT2A rearrangements, and monosomy of chromosome 7 was performed using fluorescence in situ hybridization (FISH) and/or RT-PCR. Exons 3 and 13 of PTPN11 were analyzed by Sanger sequencing. Univariate analyzes were performed using chi-squared and Fisher's exact tests. Estimates of overall survival (OS) were performed using the Kaplan-Meier method and Log-Rank test. A systematic review was performed in the MEDLINE, EMBASE, LILACS, and Scopus databases comparing our results with the literature. Studies were classified into three groups: Case report (n, 11), Case series (n, 9), Cohort (n, 3). **Results:** Overall, mutations in exon 3 of PTPN11 were found in 8.1% (29/385) of cases, mainly represented by silent p.H85H alteration (n, 12), found in males (69.0%; p = 0.045) and subtypes AML-M4/M5 (38.4%; p = 0.001). No mutation was detected in exon 13 of the PTPN11 gene. PTPN11 mutations conferred a worse prognosis compared to wild type (48 months-OS 12.5 \pm 10.8%, 33.2 \pm 4.0% p = 0.014). Four cases with PTPN11 mutations (c.255 C>T p.H85H and c.216 C>T p.A72V) carried concomitant alterations in N-KRAS (n, 2) and FLT3 (n, 2). Based on the systematic review, somatic mutations in PTPN11 are found in a prevalence of 34% of juvenile myelomonocytic leukemia patients, 10% of MDS and 5% of AML patients, affecting the amino acid residues D61, A72, and E76. The systematic review showed that somatic mutations in PTPN11 in myeloid neoplasms occur more frequently in exons 3 (90%) or 13 (10-20%). Germline mutations are frequent in cases of Noonan syndrome (NS) and affect mainly exons 2, 3, 4, 7, 8, and 13. **Discussion:** Our results showed for the first time that cases of childhood AML with somatic mutation in PTPN11 had poorer outcome compared to previous studies. By contrast, previous reports have suggested that germline mutations in PTPN11 NS-related MDS/MPN is often transitory and resolves spontaneously. **Conclusion:** Somatic PTPN11 mutations are found in 8.1% of Brazilian cases of myeloid neoplasms and lead to a poor OS in childhood AML.

314 COINFECÇÃO FÚNGICA EM PACIENTE NEUTROPÊNICO APÓS QUIMIOTERAPIA DE CONSOLIDAÇÃO PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA): RELATO DE CASO

Noronha TAP, Pêcego HN, Reis BCC, Nucci FM, Baptista RL, Lima ACAA, Araújo RC

Hospital Quinta D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de coinfeção fúngica (candidíase e aspergilose) em uma paciente portadora de leucemia mieloide aguda, submetida a primeira quimioterapia de intensificação com altas doses de citarabina (1,5 g/m² 12/12 horas D1 a D6). **Metodologia:** Revisão de prontuário e da literatura. **Relato de caso:** Paciente 37 anos, branca, diagnosticada com leucemia mieloide aguda de baixo risco (Npm positivo, Flt3 negativo e del 10), iniciou tratamento com protocolo "7+3". Atingiu DRM negativa após primeira indução. Na primeira consolidação, evoluiu com febre persistente e sintomas respiratórios. Tomografia de abdome evidenciava fígado de contorno e dimensões normais, apresentava múltiplas pequenas lesões hipodensas e sem realce central, baço com tamanho normal, apresentava pequenas lesões hipodensas e sem realce, semelhantes às do parênquima hepático. TC de tórax mostrou imagem nodular em lobo superior direito com área em vidro fosco. Hemocultura com presença de *Candida tropicalis*. De acordo com quadro clínico e exames complementares foi iniciado tratamento com Ambisome®. Paciente foi submetida a broncoscopia para avaliação do nódulo pulmonar, o material do lavado broncoalveolar enviado para microbiologia fechou positivo para galactomana. Após sete dias de tratamento Ambisome® foi trocado para voriconazol com resolução do

quadro após 2 meses de tratamento. **Discussão:** Infecção fúngica invasiva (IFI) ocorre habitualmente em pacientes imunocomprometidos, como em pacientes em tratamento para leucemia aguda que apresentam períodos de neutropenia prolongada. Espécies de *Candida* e *Aspergillus* são responsáveis pela maioria das infecções fúngicas sistêmicas e são a principal causa de IFI em pacientes imunocomprometidos, especialmente portadores de leucemia aguda e submetidos a transplante de medula óssea, nos quais ocorre neutropenia prolongada. A febre persistente é a apresentação clínica mais comum da IFI durante o período de neutropenia, seguida de sintomas respiratórios. Podemos citar também como fatores de risco uso de cateteres vasculares, mucosite, administração de antibióticos de amplo espectro, citogenética adversa da leucemia, performance status baixa e pacientes com mais de 65 anos. Candidíase hepatoesplênica pode se manifestar com aumento do volume abdominal, secundário a hepatoesplenomegalia. A patogênese da candidíase hepatoesplênica se dá através da quebra da barreira mucosa gastrointestinal, que serve como porta para espécies de *Candida*. Hemocultura tem baixa sensibilidade para diagnóstico de candidíase hepatoesplênica, tomografia de abdome pode evidenciar nódulos esplênicos e hepáticos sugestivos. Acometimento do trato respiratório é a marca registrada da infecção por *Aspergillus*; a TC pode mostrar o sinal do halo, que é muito característico. A escolha do antifúngico deve levar em consideração o patógeno, propriedades do medicamento e local da infecção. **Conclusão:** Pacientes com neutropenia prolongada apresentam maior risco de desenvolver infecção fúngica invasiva, que em alguns casos podem coexistir, dificultando o diagnóstico e correto tratamento, agravando assim o prognóstico reservado dessas infecções, assim como o manejo da doença de base.

315 COMBINING NTAL INTERACTING PROTEINS AND GENE EXPRESSION IMPROVES SURVIVAL PREDICTION ABOVE ELN RISK STRATIFICATION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Thomé CH^{a,b}, Aguiar GF^a, Pereira-Martins DA^a, Santos GAD^c, Souza GA^d, Weinhuser I^e, Lucena-Araújo AR^a, Faça VM^{a,b}, Rego EM^{a,e}

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

^b Department of Biochemistry and Immunology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Department of Medicine, Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^d Department of Immunology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

^e Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brazil

Aims/Objectives: After the establishment of the European Leukemia Net (ELN) research network, risk stratification of AML was significantly improved. However, proper risk classification of intermediate risk patients remains difficult. Combining proteomics and genomics approaches, we evaluated the impact of NTAL (non-T cell activation linker), a lipid-raft transmembrane adaptor protein, in AML cell lines' behavior and translated these findings into patient outcomes. Using immunoprecipitation, LC-MS/MS analysis and label-free protein quantification, we identified interactors of NTAL (CSK, LYN, HCK and PHB) in AML and determined the gene expression of NTAL and its main interactors. Therefore, we evaluated the impact of the NTAL regarding AML risk stratification based in NTAL signaling pathway and applying to improve the predictive outcome of ELN in AML patients. **Methods:** AML cell (NB4/U937) lysates were subjected to immunoprecipitation of NTAL protein followed by tryptic digestions. Samples were subjected to online nanoLC-MS/MS (LTQ-Orbitrap-Velos). Obtained data was analyzed using MaxQuant and Perseus package. From the obtained list of proteins, 42 were selected as potential interactors. After analyses regarding the overall survival in AML patients, we modeled an Integrative score (IS) in three independent AML cohorts (n = 533) using NTAL, HCK, CSK, PHB and LYN gene expression levels and their respective hazard ratio (HR) values. All patients are above 18y and treated with the 3+7 scheme. Additionally, we evaluated the cell proliferation and drug-sensitivity in 3 AML cell lines transduced with shRNA-NTAL and the control. (IS range: 0-12). **Results:** NTAL-KD in AML cell lines decreased cell proliferation, viability and clonogenic capacity (p < .05 for all comparisons). NTAL-KD in NSG mouse xenografts decreased tumor

weight by 1.8-fold. For the first cohort (TCGA), the IS was modeled successfully for 121/139 patients (87%). With dispersion between 0-12 points, patients are stratified in three different groups: low-risk (1st-quartile), intermediate (2nd- and 3rd-quartiles) and high-risk (4th-quartile) based on the outcomes. Following the ELN risk stratification, 14%, 52%, 13% and 21% of patients were classified into favorable, intermediate-I, -II and adverse, respectively. Higher expression of all genes used in the IS were independently associated with lower OS considering ELN, age and sex as confounders ($p < .05$). With a median follow-up of 21 months (95% CI: 17-27 months), the estimated 5y OS rate was 29% (95% CI: 21-36%). The OS rates were significantly different among patients assigned to the three IS groups (HR:1.5; 95% CI: 1.2-1.8; $p < .01$) and these data were supported by multivariate analysis considering leukocyte count, age, gender and ELN as confounders ($p < .01$). The 5y DFS rate was 35% (95% CI: 26-43%) and the IS was able to independently stratify the DFS rates (HR:1.3; 95% CI:1.04-1.7; $p = .024$). Finally, using the PRECOG database, the IS was associated with poor OS in a combined cohort ($n = X$) and the prediction accuracy was only useful for AML in comparison with other hematological malignancies. **Conclusion/Summary:** In summary, the IS resulting from a combined proteomic and genomic approach improved the ELN risk stratification in AML patients, with significant differences for DFS and OS. Taken together, our data provide the rationale for clinical studies applying the IS to improve patient outcome in AML.

316 CO-OCCURRENCE OF DNMT3A-R882, FLT3 AND NPM1 MUTATIONS IDENTIFIES A SUBSET OF AML PATIENTS WITH ADVERSE PROGNOSIS

Bezerra MF^{a,b}, Lima ASM^c, Andrade AMG^c, Oliveira MM^d, Rego EM^e, Assis RA^d, Beltrão EIC^a, Bezerra MAC^c, Araújo ARL^c

^a Keizo Asami Immunopathology Laboratory, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

^b Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Recife, PE, Brazil

^c Department of Genetics, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil

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

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

Background: DNMT3A mutations are found in approximately 22% of adult acute myeloid leukemia (AML) cases, occurring more commonly in a hotspot at codon 882. These mutations are an early event in leukemogenesis, causing impaired DNA methylation and aberrant gene expression. Previous studies have shown that isolated DNMT3A mutations may cause limited clonal hematopoiesis in healthy individuals; however, additional mutations in genes such as FLT3 or NPM1 are required for leukemic transformation. Despite its well-recognized role in AML development, little is known about the prognostic repercussions of the interaction between these three genes. **Aims:** Here, we aimed to investigate i) the clinical and biological differences between R882 (hotspot) and non-R882 mutations in AML and ii) the impact of the synergism between DNMT3a, FLT3 and NPM1 mutations on patient survival. **Methods:** Two hundred and forty-one non-selected adult AML patients (non-AML M3) followed in a single reference center in northeast Brazil were enrolled. Additionally, 180 patients from The Cancer Genome Atlas (TCGA) databank were evaluated as an independent cohort. Brazilian patients were treated according to the 7+3 chemotherapy protocol followed by consolidation with high doses of cytarabine, while patients from the TCGA cohort were treated according to the National Comprehensive Cancer Network recommendations. Screening for DNMT3a mutations was performed by direct Sanger Sequencing. **Results:** DNMT3A R882 mutations were associated with FAB monocytic AML subtypes (M4 and M5), higher leukocyte counts, normal karyotype and FLT3 and NPM1 mutations (more evident for FLT3/NPM1 double positivity), while non-R882 mutations were associated with NRAS and IDH2 mutations. Analysis of TCGA patient's transcriptome data revealed that patients harboring concomitant DNMT3a, FLT3 and NPM1 mutations had different patterns of gene expression compared to their counterparts with isolated mutations.

Strikingly, patients harboring concomitant DNMT3a, FLT3 and NPM1 mutations had significantly poorer overall (OS) and disease-free (DFS) survival (OS Brazilian cohort: HR: 2.44, 95% CI: 1.35-4.44; $p = 0.002$ and TCGA cohort: HR: 1.83, 95% CI: 1.09-3.06; $p = 0.022$; DFS Brazilian cohort: HR: 1.94, 95% CI: 1.08-5.92; $p = 0.027$ and TCGA cohort: HR: 2.06, 95% CI: 1.11-3.81; $p = 0.021$). Similar results were observed when analysis was restricted to the normal-karyotype group. On the other hand, individual analysis of DNMT3a (or R882 only) mutations showed only a tendency for shorter survival that did not reach statistical significance in both cohorts. Proportional hazard modeling showed that R882/FLT3/NPM1, but not single mutational status, remained independently predictive of poor outcomes (Brazilian cohort: HR: 1.97, 95% CI: 1.06-3.84; $p = 0.048$ and TCGA cohort: HR: 2.14, 95% CI: 1.24-3.68; $p = 0.006$). **Conclusion:** AML patients with R882 mutations have distinct clinical and molecular signatures from those with non-R882. At the transcriptome level, triple positive-mutated patients (DNMT3a-R882, FLT3 and NPM1) cluster differently from the single positive ones, suggesting functional interaction between these mutations. By transposing these findings into a composite variable, we show that the synergism between DNMT3a, FLT3 and NPM1 mutations identifies a subset of AML with a particularly adverse prognosis.

317 CPX-351 VS 7+3 IN OLDER ADULTS WITH NEWLY DIAGNOSED AML WITH MYELODYSPLASIA-RELATED CHANGES (AML-MRC): SUBGROUP ANALYSIS OF A PHASE 3 STUDY

Ryan DH^a, Hogge D^b, Schiller GJ^c, Martin R^d, Ryan RJ^e, Cortes JE^f

^a University of Rochester, Rochester, United States

^b Leukemia/BMT Program of British Columbia, Vancouver, Canada

^c David Geffen School of Medicine/UCLA, Los Angeles, United States

^d Jazz Pharmaceuticals, Oxford, United Kingdom

^e Jazz Pharmaceuticals, Philadelphia, United States

^f The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, United States

Objectives: The WHO 2016 AML-MRC designation applies to AML patients (pts) with: (1) history of myelodysplastic syndrome (MDS) or MDS/myeloproliferative neoplasm, (2) MDS-related cytogenetic abnormality, or (3) multilineage dysplasia in $> 50\%$ of ≥ 2 cell lineages in the absence of NPM1 or biallelic CEBPA mutations. Pts with AML-MRC typically have a poor prognosis with a low complete remission (CR) rate after induction chemotherapy. CPX-351 (Vyxeos[®]); daunorubicin and cytarabine powder for concentrate for solution for infusion, the dual-drug liposomal encapsulation of cytarabine [C] and daunorubicin [D] at a synergistic 5: 1 molar ratio, is approved by the EMA and FDA for adults with newly diagnosed, therapy-related AML (t-AML) or AML-MRC. This exploratory analysis of a phase 3 study (NCT01696084) compared outcomes for CPX-351 vs 7 + 3 in pts who met the WHO 2008 AML-MRC criteria. **Materials and methods:** Three hundred and nine pts (60-75 years) with newly diagnosed, high-risk/secondary AML were randomized 1:1 to receive 1-2 induction cycles with CPX-351 (100 units/m² [C 100 mg/m² + D 44 mg/m²] as a 90-minute infusion on Days 1, 3, & 5 [2nd induction: Days 1 & 3]) or 7 + 3 (C 100 mg/m²/day continuously for 7 days [2nd induction: 5 days] + D 60 mg/m² on Days 1-3 [2nd induction: Days 1-2]). Pts achieving CR or CR with incomplete platelet or neutrophil recovery (CRi) could receive up to 2 consolidation cycles with CPX-351 (65 units/m² [C 65 mg/m² + D 29 mg/m²] on Days 1 & 3) or 5 + 2 (as in 2nd induction). Pts could receive a haematopoietic cell transplant (HCT) at the treating physician's discretion. **Results:** Among AML-MRC pts (CPX-351: n = 123; 7 + 3: n = 123), baseline characteristics were similar between arms; 59.0% had antecedent MDS, 9.3% had antecedent chronic myelomonocytic leukemia, and 31.7% had new AML with MDS karyotype. A 2nd induction was received by 33.3% of pts in the CPX-351 arm and 37.8% in the 7 + 3 arm. The CPX-351 arm had longer median overall survival (OS) vs 7 + 3 (9.07 vs 5.95 months; HR = 0.70 [95% CI: 0.53-0.93]) and higher rates of CR + CRi (48.0% vs 32.5%; OR = 1.83 [95% CI: 1.09-3.09]), CR (37.4% vs 24.4%; OR = 1.80 [95% CI: 1.02-3.17]), and HCT (33.3% vs 24.4%; OR = 1.53 [95% CI: 0.86-2.74]). Median OS landmarked from HCT date was longer with CPX-351 vs 7 + 3 (not reached vs 10.68 months; HR = 0.48 [95% CI: 0.24-0.96]). Early mortality rates with CPX-351 and 7 + 3, respectively, were 4.9% vs 8.9%

at Day 30 and 13.8% vs 20.3% at Day 60. The safety profile of CPX-351 was generally consistent with that of 7 + 3. Serious treatment-emergent adverse events in $\geq 5\%$ of pts were sepsis (CPX-351: 6.5%; 7 + 3: 3.4%) and febrile neutropenia (4.1%; 6.7%). **Discussion:** CPX-351 is the first agent associated with prolonged OS vs conventional 7 + 3 chemotherapy in adults with newly diagnosed AML-MRC while maintaining a similar safety profile, which supported EMA and FDA approval in this population. **Conclusions:** CPX-351 improved OS and CR + CRi rates vs 7 + 3 in older pts with newly diagnosed AML-MRC, with a similar safety profile. Outcomes for AML-MRC pts were similar to those previously reported for t-AML pts in this study.

318 DESENVOLVIMENTO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM VIGÊNCIA DE TRATAMENTO COM VENETOCLAX PARA LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA: RELATO DE CASO

Brisolla HRGB, Hamerschlag N, Ribeiro AAF, Nunes VRH, Teixeira LLC, Kerbauy MN, Feres CCP, Nascimento JZMD, Nóbrega TDR, Pimentel ISE

Sociedade Benéfica Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O venetoclax, recentemente aprovado pela FDA para o tratamento da LLC e LMA, tem sido estudada no tratamento de diversas malignidades hematológicas. O conhecimento a respeito de seu uso clínico, no entanto, ainda é recente. Relata-se caso de desenvolvimento de LMA secundária a terapêutica em paciente em vigência de venetoclax como tratamento de LLC recaída. **Relato de caso:** Paciente masculino, 71 anos, com diagnóstico de LLC havia 10 anos, apresentou sexta recaída manifesta por pancitopenia. Tratado previamente com os seguintes esquemas terapêuticos: rituximabe e fludarabina, rituximabe e clorambucil, rituximabe agente único, rituximabe e bendamustina, rituximabe e ibrutinibe. Iniciou terapia com rituximabe e venetoclax, com resposta hematológica após um mês de uso. No segundo mês, evoluiu com novo episódio de pancitopenia, foi submetido a estudo medular que evidenciou infiltração por 38% de blastos mieloides sem evidência de LLC. O paciente foi então submetido a terapia combinada de venetoclax e decitabina, da qual fez apenas um ciclo. Sem recuperação da neutropenia, o paciente evoluiu a óbito um mês após o diagnóstico, por episódios infecciosos graves e refratários. **Discussão:** Este é o primeiro relato de caso de desenvolvimento de LMA em vigência de terapia com venetoclax para tratamento de outra patologia. A via do Bcl-2 tem sido importante alvo de estudo na onco-hematologia. Através de vários mecanismos de hiperexpressão das proteínas antiapoptóticas, como por exemplo a translocação (14;18) que leva à excessiva transcrição de Bcl-2, as células malignas inibem a via apoptótica intrínseca, favorecem a oncogênese, o crescimento tumoral e a resistência à quimioterapia. O venetoclax é altamente seletivo para o receptor BH3 da molécula da Bcl-2, impede que o Bcl-2 se ligue a moléculas pró-apoptóticas como a BIM e as deixa livres para iniciar o processo de apoptose. Diante de seu melhor perfil de toxicidade, a droga tem sido estudada em diversas malignidades, como a LLC e a LMA. Como em outras condições malignas, a LLC apresenta altos níveis de expressão de Bcl-2, atribuídos à alta prevalência da deleção do 13q14, região codificadora de dois importantes repressores dessa proteína, o miR-15 e o miR-16. De forma semelhante, as células blásticas da LMA são dependentes do Bcl-2 para sua sobrevivência, com descrições de hiperexpressão em até 84% dos pacientes e associação a maior quimiorresistência e pior prognóstico. Apesar de não haver relatos de desenvolvimento de novas malignidades hematológicas na vigência do uso de venetoclax, mecanismos de resistência à droga têm sido descritos, baseados principalmente na expressão de outras proteínas antiapoptóticas da família do Bcl-2, como MCL-1 e BCL-XL, que sequestram as proteínas pró-apoptóticas liberadas do Bcl-2 pelos BH3-miméticos e assim minimizam seus efeitos. Caracterização do perfil de expressão da família do Bcl-2 consegue prever a sensibilidade a BH3-miméticos e a inibição dessas vias de escape tem sido descrita como forma eficaz de vencer a resistência a venetoclax em estudos pré-clínicos. **Conclusão:** Ainda que o venetoclax seja uma droga promissora, o papel que ocupará no arsenal terapêutico da hematologia ainda não está totalmente estabelecido. Conforme seu uso se difunde, é necessário melhor entendimento a respeito dos mecanismos de resistência intrínseca e adquirida à droga, para aprimoramento das terapias que a incluem.

319 EFEITO IN VITRO E IN VIVO DO ÁCIDO GÁLICO NA PROLIFERAÇÃO, APOPTOSE E AUTOFAGIA DE CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Luz JVPS, Prax MCA, Santos I, Vieira KP, Saad STO

Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: O ácido gálico (AG), um agente natural presente em diversas frutas e vegetais, tem sido foco de estudos como potencial agente anticancerígeno, por conta de sua ampla gama de funções biológicas, como propriedades anticancerígenas. **Objetivo:** Avaliar sua eficácia em modelos *in vitro* e *in vivo* em modelos de leucemia mieloide aguda. **Material e métodos:** A geração intracelular de EROs foi determinada por DCFDA; a quantificação de autofagia foi feita por laranja de acridina; a avaliação do ciclo celular foi determinada por iodeto de propídeo com RNase. Todas as análises foram feitas por citometria de fluxo FACSCalibur®. A expressão de proteínas pró e antiapoptose, tanto *in vivo* quanto *in vitro*, foi determinada por análise por Western Blot, a imunoreatividade foi visualizada por ECL Western Blot Analysis System. As proteínas foram extraídas de ensaios *in vitro* e de tumores de modelos xenogênicos feitos em ensaios *in vivo* anteriores (Luz, 2018). **Resultados:** O AG elevou a produção de EROs nos intervalos de até 2h, com aumento de 25% (± 7) e 18% (± 8) depois de 1h a 50 μm nas linhagens HL60 e U937, respectivamente. Na análise de autofagia houve indução na formação de autofagossomos, dependente da concentração, com aumento da população de células em autofagia de 2,31% do controle para 10,7% em 50 μm após 48h. Na avaliação do ciclo celular, o AG induziu a parada do ciclo celular em G1, levou a um aumento na porcentagem de células em G1 de 11% e a uma diminuição em G2 de 14% a 50 μm após 48h, em dose e tempo dependente. Resultados prévios mostraram que o AG reduziu o crescimento do volume tumoral dos camundongos tratados quando comparados com os controles (Luz, 2018). Na análise das amostras extraídas dos tumores, observou-se um aumento de expressão de proteínas pró-apoptose, como puma e noxa, dos tratados em relação aos controles. O AG também mostrou ação *in vitro* ao aumentar a expressão de proteínas pró-apoptose, como a Bax, e diminuir a expressão de proteínas antiapoptose, como a Bcl-2 e Mcl-1. **Discussão:** Diversos estudos demonstraram as propriedades anticancerígenas do AG no tratamento de diversas linhagens celulares. Os resultados do nosso estudo demonstram que o AG elevou a produção de EROs, induziu as células leucêmicas à autofagia e induziu a parada do ciclo celular em G1, levou a um aumento na porcentagem de células em G1 e a uma diminuição em G2. Além de reduzir a antiapoptose e aumentar a expressão de proteínas pró-apoptose *in vivo* e *in vitro*. Tais resultados estão de acordo com os descritos para as células de câncer de próstata, pulmão, bexiga e mama, nos quais o AG teve efeito similar. **Conclusão:** O AG tem uma promissora capacidade de atuar como coadjuvante no tratamento de LMA, uma vez que os resultados obtidos sugerem que a droga tem efeitos anticancerígenos. Estudos adicionais são necessários para uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares envolvidos em tais propriedades.

320 EFEITOS DA (-)-EPIGALOCATEQUINA-3-GALATO EM ANIMAIS PML/RAR

Via FID^a, Torello CO^a, Shiraishi RN^a, Santos I^a, Ferro KP^a, Terreros MJS^a, Prax MCA^a, Roversi FM^a, Rego EM^b, Saad STO^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

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

Introdução: (-)-Epigallocatequina-3-galato é um éster galato obtido pela condensação do ácido gálico com o grupo (3R)-hidroxi da epigallocatequina. Esse componente, extraído do chá verde, tem múltiplos efeitos sobre vias de sinalização e atividades enzimáticas, pode aumentar a apoptose e suprimir a proliferação celular, invasão, angiogênese e metástase em cânceres. **Objetivo:** Avaliar o efeito da EGCG em um modelo experimental de leucemia (camundongos PML/RAR α). **Material e métodos:** Camundongos NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J (12 a 16 semanas) foram irradiados com 2 Gy e transplantados *i.v.* pela veia caudal com células leucêmicas obtidas do animal transgênico hCG-PML-RAR α . O estabelecimento da doença foi confirmado no 12º dia pela presença de leucocitose ($< 500 \times 10^3/\mu\text{L}$), e/ou

anemia (< 10 g/dL) e/ou plaquetopenia (< 500 x 10³/μL), associada à presença de blastos no sangue periférico. No 12º dia, os camundongos (n = 10/grupo) foram selecionados aleatoriamente para receber EGCG (25 mg/kg/dia) (Cayman Chemical Co., Michigan, EUA) ou veículo, i.p., por cinco dias consecutivos. Os camundongos foram anestesiados, o sangue periférico coletado e então foram sacrificados para a coleta de baço e medula óssea para análises de citometria de fluxo e *western blot*. Todos os experimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética Animal da Instituição (nº 3995-1/A). **Resultados e discussão:** A análise hematológica revelou que o tratamento com EGCG reverteu a leucocitose, anemia e plaquetopenia, paralelamente ao aumento da sobrevivência. Notavelmente a EGCG reduziu as células imaturas (CD45⁺CD34⁺) e os promielócitos (CD45⁺CD117⁺) na medula óssea, enquanto aumentou as células maduras (CD11b⁺Gr-1⁺), possivelmente por induzir a diferenciação celular. Esses resultados foram corroborados pela redução dos promielócitos e pelo aumento dos monócitos e neutrófilos no sangue periférico. Em seguida, avaliamos o efeito da EGCG na diferenciação celular através do estudo da degradação da oncoproteína PML/RARα. EGCG aumentou a porcentagem de células da medula óssea com agregados de corpúsculos nucleares PML, sugeriu degradação da oncoproteína. Além disso, EGCG reduziu a expressão da PIN1 nas células da medula óssea, uma peptidil prolil isomerase altamente expressa e/ou ativa em cânceres humanos. Níveis intracelulares mais elevados de espécies reativas de oxigênio (ROS) também foram detectados em células imaturas, promielócitos e neutrófilos na medula óssea. Esses resultados são consistentes com dados na literatura, que demonstram que a inibição de PIN1 e/ou a indução de ROS podem desencadear a degradação de PML/RARα. Além disso, foi detectada apoptose nas células totais do baço com concomitante aumento na expressão de BAX e redução de BCL-2. A redução no peso desse órgão corrobora esses achados. **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que a EGCG é efetiva no tratamento de leucemia mieloide aguda, seja por reduzir a proliferação ou aumentar apoptose e/ou diferenciação, torna-se uma opção promissora para o tratamento de leucemia promielocítica. Estudos em outros modelos experimentais são necessários para confirmar se esses efeitos são também observados nos outros tipos de leucemias agudas.

321 ESTUDO DE FREQUÊNCIA DAS MUTAÇÕES NO GENE FLT3 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Marques FK^a, Teixeira WG^b

^a Pesquisa e Desenvolvimento, Instituto Hermes Pardini, São Paulo, SP, Brasil

^b Citogenética, Instituto Hermes Pardini, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pelo acúmulo de células mieloides imaturas no sangue e medula óssea. Na LMA observa-se grande variabilidade quanto à evolução da doença e resposta ao tratamento, assim como nas alterações citogenéticas e moleculares observadas. Mutações no gene FLT3 são detectadas em 20% a 30% dos casos de LMA. O FLT3 codifica um receptor com atividade de tirosina quinase relacionada à ativação das vias de sinalização da proliferação celular. Dois tipos de mutações foram identificadas nesse gene: a duplicação interna em tandem (FLT3-ITD) no domínio justa-membrana e uma mutação de ponto no domínio tirosina quinase (FLT3-TKD/D835). **Objetivo:** Descrever a frequência de mutações no gene FLT3 em pacientes com LMA que fizeram o teste molecular no Instituto Hermes Pardini. **Material e métodos:** Foram analisados, retrospectivamente, os registros dos pacientes com LMA que fizeram a pesquisa das mutações no gene FLT3 entre junho/2014 e junho/2019 no Instituto Hermes Pardini. Quando possível, também foram avaliados os resultados de cariótipo, PCR para fusões gênicas, mutações no gene NPM1 e CEBPA. **Resultados:** Foram avaliados 200 casos, 45 (22,5%) positivos para mutação em FLT3 e 155 negativos (77,5%). A média dos pacientes foi de 47 anos (2 a 87); 109 (54,5%) eram do sexo masculino e 91 (45,5%) do feminino. Entre os casos positivos para a mutação em FLT3, 34 (75,6%) eram do tipo ITD, 9 (20%) eram TKD (D835) e 2 (4,4%) positivos para as duas mutações. Em 110 casos também foi avaliado o resultado de cariótipo, 48 (43,6%) com cariótipo normal. Desses, 11 (22,9%) eram FLT3 positivos. Entre os 45 casos FLT3 positivos, 19 tinham resultado de cariótipo, 11 (57,9%) com cariótipo normal e 8 (42,1%) com cariótipo alterado. As seguintes alterações cromossômicas foram observadas: t(15;17) – 3 casos (37,5%); t(8;21) – 1 caso (12,5%); t(2;9) – 1 (12,5%); -7 e inv(3) – 1 (12,5%); -Y e del(10) – 1 (12,5%); +22 – 1 (12,5%). Quanto às fusões gênicas, 2 casos FLT3 positivos também foram positivos para a fusão PML-RARA, um com cariótipo nor-

mal e outro sem análise de cariótipo. A pesquisa das mutações nos genes NPM1 e CEBPA foi feita em 11 e 6 casos FLT3 positivos, respectivamente. Cinco casos foram positivos para a mutação em NPM1 e 2 para CEBPA. Entre os 155 casos FLT3 positivos, 85 tinham resultado de cariótipo, 37 (43,5%) com cariótipo normal e 48 (56,5%) com cariótipo alterado. As principais alterações cromossômicas observadas foram: cariótipos complexos – 12 casos (25%); t(8;21) – 7 casos (14,6%) e inv(16) – 5 casos (10,4%). A pesquisa das mutações nos genes NPM1 e CEBPA foi feita em 47 e 12 casos FLT3 negativos, respectivamente. Três casos foram positivos para a mutação em NPM1 e não tinham resultado de cariótipo. Nove casos NPM1 negativos tinham cariótipo normal e 15 casos NPM1 positivos tinham cariótipo alterado. Todos os casos foram negativos para CEBPA. **Discussão e conclusão:** A frequência das mutações no gene FLT3 e das alterações cromossômicas identificadas é semelhante a relatos de outros estudos. A caracterização molecular das mutações em FLT3 associada à análise citogenética corrobora a estratificação dos pacientes com LMA em diferentes categorias prognósticas.

322 EVOLUÇÃO DO PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA PARA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: UM RELATO DE CASO

Fialho MCE^a, Almeida PHCO^b, Pimenta MBF^c, Teixeira DCQ^c, Pimenta FCF^a

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

^b Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil

^c Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil

Objetivo: Relatar caso clínico acerca da evolução de leucemia linfóide aguda para leucemia mieloide crônica. **Método:** Estudo de prontuários médicos e revisão de artigos em bases de dados. **Relato de caso:** Paciente, sexo feminino, 48 anos, deu entrada no serviço de referência onco-hematológico da Paraíba. O hemograma apontou anemia normocítica e normocrômica, com leucocitose (125.000) e plaquetose (703.000), além de 75% de blastos em sangue periférico, foi diagnosticada com leucemia linfóide aguda (LLA) B, em 06/08/2013. Cariótipo banda G demonstrou t(9;22), caracterizou LLA B com cromossomo Filadélfia positivo. A imunofenotipagem apontou compatibilidade com LLA B comum (CD19, TDT e CD34 positivos), com marcadores aberrantes mieloides (CD13 e CD33). O protocolo CALGB foi iniciado, para remissão da doença, associado ao inibidor de tirosina-quinase de primeira geração (imatinibe 400 mg/d); em um ano de medicamento, BCR/ABL = 3,84, caracterizou refratariedade à medicação. Dada a situação, estendeu-se o esquema de manutenção do CALGB por mais 2 anos. Durante esse tempo, o BCR/ABL apresentou valores de 41,8, em 06/2015, e 12,51, em 05/2017. À imunofenotipagem, em 05/2017, a pesquisa de doença residual medular foi negativa para LLA. Porém, em 08/2017 a paciente passou a apresentar leucocitose e plaquetose progressivas. No hemograma de 12/2017, a leucocitose se apresentou com desvio à esquerda, quando surgiu o questionamento diagnóstico de remissão do clone LLA e surgimento do clone de leucemia mieloide crônica (LMC). Na ocasião, a imunofenotipagem demonstrou doença residual medular negativa e BCR-ABL de 6,59. A biópsia de medula óssea, em 02/2018, demonstrou doença mieloproliferativa crônica, sugestiva de LMC. Com isso, o paciente pôde iniciar o dasatinibe em 06/2018 (BCR/ABL da data: 7,81). Em 01/2019, após 8 meses de uso do dasatinibe, o BCR-ABL = 5,45, o que motivou troca para nilotinibe. Últimos exames: Hb = 10,6; leucócitos = 2.200; Plaquetas = 13.500; Bilirrubina direta = 0,23; Bilirrubina indireta = 0,3; TGO = 42; TGP = 52; creatina = 0,5. **Discussão:** Leucemias agudas são neoplasias do sistema hematopoético nas quais há uma rápida expansão de um clone celular anormal na medula óssea, há acúmulo de células jovens e perda da capacidade de diferenciação em células maduras. LLA é, portanto, uma leucemia aguda em que o problema está na linhagem linfóide, é uma doença mais frequente em crianças. A leucemia mieloide crônica (LMC) é a desordem mieloproliferativa caracterizada pela translação do cromossomo 9 e o 22, de cuja fusão resulta a formação do BCR/ABL (cromossomo Filadélfia). Por mais que seja uma característica da LMC, o cromossomo Filadélfia acontece em algumas LLA, é um marcador de mau prognóstico. Apesar de serem leucemias comuns, a evolução de LLA para LMC é extremamente rara. **Conclusão:** Após completo estudo do caso, foi iniciado dasatinibe, o qual não promoveu negatização do BCR/ABL, e foi substituído pelo nilotinibe. Chamamos atenção para a diferença entre essa evolução incomum de uma crise blástica linfóide em uma LMC de base.

323 EXPERIÊNCIA DE 20 ANOS DE TRATAMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM ADULTOS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA

Pereira GC, Molla VC, Catto LFB, Nogueira JH, Simões BP, Pontes LLF, Madeira MIA

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) em adultos é uma neoplasia agressiva com alta taxa de mortalidade. Existem muitos protocolos de tratamento, são mais populares os esquemas baseados em HyperCVAD e GMALL, porém sem evidência de superioridade entre eles. **Objetivos:** Avaliar a sobrevida global (SG) associada a diversos esquemas quimioterápicos em LLA. Avaliar a sobrevida livre de recaída (SLR) após tratamento de primeira linha e após transplante de medula óssea alogênico (TMO). **Pacientes e métodos:** Trata-se de análise retrospectiva de uma coorte de 115 pacientes adultos portadores de LLA tratados em um serviço de referência de agosto/1999 a agosto/2019. **Resultados:** A população era constituída por 69 homens (60%) e 46 mulheres (40%), idade mediana de 31 anos (17-81), com os seguintes diagnósticos conforme classificação da WHO (2016): 66 (57%) LLA-B sem outra especificação (NOS), 17 (15%) LLA-B com t(9;22)(q34;q11.2) (Ph1), 10 (9%) linfoma/leucemia de Burkitt (LB), 21 (18%) LLA-T (inclusive um caso de LLA early T, entidade provisória) e um (1%) LLA-NK (entidade provisória). Foi identificado o seguinte imunofenótipo nos casos de LLA-B NOS: 24% pró-B, 73% B comum e 3% pré-B; e nos casos de LLA-T: 4% early T, 28% pré-T, 60% T cortical e 8% T medular. Conforme estratificação de risco, cada categoria apresentou a seguinte distribuição: LLA-B, 65% alto risco, inclusive os pacientes com Ph1, e 35% risco *standard*; LB, 90% alto risco e 10% baixo risco; e LLA-T, 43% alto risco e 57% risco *standard*. Em toda a coorte, 5 pacientes (4%) evoluíram para óbito antes do início do tratamento (4 LLA-B e 1 LLA-T) e 5 (4%) não foram candidatos à terapia de alta intensidade devido à idade avançada (69-81 anos). No grupo de 105 pacientes submetidos à quimioterapia com intenção curativa, a frequência dos esquemas mais usados e suas respectivas taxas de SLR e SG em 20 anos, analisados por intenção de tratar, foram: para LLA-B NOS, 31 pacientes (54%) GMALL-like (SLR 70% e SG 35%) e 28 (49%) HyperCVAD (75% e 28%); para LLA-B Ph1, 9 (53%) GMALL-like (77% e 44%) e 3 (18%) HyperCVAD (0% e 0%); para LB, 6 (60%) R-HyperCVAD (100% e 50%) e 2 (20%) R-CODOX-M/R-IVAC (100% e 50%); e para LLA-T, 17 (81%) HyperCVAD (65% e 29%). O número de pacientes submetidos a TMO e sua respectiva SLR foi: 12 (18%) em LLA B NOS (SLR 58%); 12 (70%) em LLA B Ph1 (54%); nenhum em LB; e 4 (19%) em LLA-T (50%). O tempo mediano de seguimento foi de 13 meses (0-239) e a sobrevida global em 20 anos conforme o diagnóstico foi: LLA B NOS, 29% (mediana de sobrevida 19 meses, IC95% 8,9-29); LLA B Ph1, 23,5% (mediana 18 meses, IC95% 14,2-27,8); LB, 40% (mediana 33 meses, IC95% 0-69); e LLA T, 30% (mediana 10 meses, IC95% 5,6-14,4). **Discussão:** Não houve diferença de SG na comparação dos esquemas HyperCVAD e GMALL-like para pacientes com LLA B NOS ($p = 0,154$). Nos casos de LLA-B Ph1, o esquema GMALL-like se mostrou superior aos demais usados. Todos os casos de LB que completaram o tratamento quimioterápico evoluíram com remissão completa sustentada e o uso do esquema HyperCVAD para pacientes portadores de LLA-T alcançou resultados compatíveis com a literatura. **Conclusão:** O tratamento da LLA em adultos ainda é um desafio devido à falta de padronização terapêutica e à baixa taxa de cura mesmo em centros de referência.

324 EZRINA ESTÁ ASSOCIADA COM ATIVAÇÃO DE VIAS TIROSINA QUINASE E PREDIZ PIOR PROGNÓSTICO EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Silva JCL^a, Coelho-Silva JL^b, Kinker GS^c, Lima K^a, Vicari HP^a, Fernandes PACM^c, Markus RP^c, Traina F^b, Machado-Neto JA^a

^a Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na fisiopatologia das leucemias mieloides agudas (LMA), as opções terapêuticas permanecem limitadas, o que reflete na baixa sobrevida, resistência à quimioterapia e consequentemente altas taxas de recidivas. Ainda nesse contexto, a identificação de marcadores moleculares para definição de conduta terapêutica no grupo de risco intermediário da LMA é de interesse. **Objetivo:** Investigar marcadores de prognóstico entre os genes reguladores de citoesqueleto celular e a potencial implicação em vias de sinalização celular. **Material e métodos:** O impacto clínico (sobrevida global [SG] e a sobrevida livre de doença [SLD]) de um painel de 84 genes reguladores de citoesqueleto foi investigado na coorte de LMA do TCGA ($n = 173$) pelo modelo de regressão de Cox de riscos proporcionais. Para a análise de enriquecimento de conjuntos gênicos (GSEA), a expressão de todos os genes obtidos através do RNAseq da coorte de LMA do TCGA foi pré-classificada de acordo com sua expressão diferencial com a comparação amostras com correlação positiva e negativa com EZR com o software GSEA v.4.0 e os bancos de dados *Reactome*, *Hallmarks* e *KEGG*. Os escores de enriquecimento (ES) foram calculados com base na estatística de Kolmogorov-Smirnov, testados para significância com 1.000 permutações e normalizados (NES). A taxa de falsa descoberta de 25% (FDR q-valor < 0,25) e um valor de $p < 0,05$ foram usados. **Resultados:** De 12 dos 84 genes apresentaram impacto significativo nos desfechos clínicos de SG e/ou SLD (variável contínua; $p < 0,05$). Em seguida, em uma análise com tercís como ponto de corte 5 genes mantiveram a diferença significativa e, desses, 3 apresentaram impacto tanto na SG quanto na SLD: ARAP1, ARGHAP6 e EZR. O gene de maior interesse no estudo foi o EZR, que codifica a ezrina, uma importante proteína associada ao citoesqueleto e permite o trânsito entre proteínas de membrana e filamentos de actina. A expressão de EZR foi identificada como fator independente de risco para SG (HR = 1,74; $p = 0,006$) e SLD (HR = 2,77; $p < 0,0001$) quando analisada com confundidores: idade, gênero, WBC e risco molecular. Notavelmente, a alta expressão de EZR foi capaz de definir pior prognóstico em pacientes com LMA de risco intermediário (SG: HR = 2,54; $p = 0,001$), mas não na SLD, uma vez que os pacientes com alta expressão de EZR apresentam maiores taxas de óbito antes da remissão. Na análise de enriquecimento gênico, 13 eventos celulares e moleculares foram encontrados enriquecidos positivamente em pacientes com LMA que apresentam alta expressão de EZR, dos quais se destacam as vias: JAK2/STAT (NES: 1,96; $p = 0,004$) e PI3K/AKT/mTOR (NES: 1,75; $p = 0,002$). **Discussão:** Em células leucêmicas existem evidências funcionais da participação de Ezrina na transdução de sinal mediada pelos receptores FLT3 e KIT, além de sua participação no efluxo de drogas medido pela proteína GP, o que corrobora nossos dados. **Conclusão:** EZR foi identificada como um marcador independente de prognóstico desfavorável em pacientes com LMA, mesmo quando analisado no grupo de LMA de risco intermediário. A GSEA sugere que a alta expressão de EZR está associada com ativação de vias tirosina quinase que são relevantes para o fenótipo maligno das LMAs.

325 FATOR DE CRESCIMENTO TRANSFORMADOR BETA 1, INTERFERON GAMA E FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA EM PLASMA E MEDULA ÓSSEA DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA B PEDIÁTRICA: PERFIL NA FASE DE INDUÇÃO E ASSOCIAÇÃO COM SOBREVIDA

Silva JF^a, Silva PRB^a, Broto GE^a, Alves FM^a, Oliveira ST^a, Vassellai MEF^a, Garbim MR^a, Bessani MP^a, Trigo FC^b, Panis C^a

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

^b Instituto do Câncer de Londrina, Londrina, PR, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica aguda B (LLA-B) é a neoplasia mais comum na infância. Diversos fatores da inflamação parecem estar envolvidos na dinâmica da LLA-B, o que sugere que as citocinas possam apresentar flutuações entre sangue periférico (SP) e medula óssea (MO), relacionadas a parâmetros clinicopatológicos da doença. **Objetivo:** Analisar comparativamente o perfil do fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1), interferon gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) em amostras de SP e MO de pacientes pediátricos com LLA-B, durante a fase inicial do tratamento. **Material**

e métodos: As citocinas foram quantificadas em amostras de plasma de SP e MO com kits de enzima imunoensaio (E-Biosciences, USA). As amostras foram coletadas ao diagnóstico (D0), em D8, D15 e D29.

Resultados: Observou-se a presença dessas citocinas tanto no SP como na MO. Ao analisar-se o perfil geral dos níveis de IFN- γ , TGF- β 1 e TNF- α em amostras de SP e MO coletadas nos diferentes dias de tratamento da fase de indução da quimioterapia, verificou-se que os níveis de IFN- γ , TGF- β 1 e TNF- α diminuíam na MO e aumentam suplementarmente no SP em D8, D29 e D15, respectivamente. Os níveis circulantes de citocinas não apresentaram variações significativas segundo estratificação de risco dos pacientes ao diagnóstico. Também não foi encontrada relação entre os níveis circulantes de citocinas e a presença de doença residual mínima (DRM) em D29. No entanto, o ensaio comparativo dos níveis circulantes de citocinas de acordo com o perfil de sobrevida em pacientes pediátricos portadores de LLA-B mostrou que aqueles com maior concentração de TGF- β 1 permaneceram vivos até o D28, enquanto aqueles com baixos níveis dessa citocina foram a óbito. **Discussão:** A análise do perfil de citocinas ao longo da fase de indução mostra que existe aparentemente uma migração de citocinas da MO para o SP, sugere que tais mediadores sejam produzidos dentro da MO, provavelmente pelas células/microambiente tumoral. A inexistência de correlação com a estratificação de risco e DRM indicam que tais citocinas não são potenciais marcadores da presença de doença na MO. Entretanto, os achados sugerem que o TGF- β 1 circulante esteja associado com a sobrevivência dos pacientes no fim do tratamento, indicam que essa citocina seja necessária para manter a homeostasia dos processos de resposta ao tratamento e eliminação das células tumorais medulares. **Conclusão:** Existe variação complementar entre a medula óssea e o sangue periférico para as citocinas estudadas durante a indução, TGF- β 1 está diretamente relacionado ao perfil de sobrevida dos pacientes.

326 FLT3-ITD NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: COMO CALCULAR?

Costa JB^a, Gonçalves RN^a, Padilha TF^a, Ramires J^a, Lyrio R^b, Vianna DT^a, Caniço K^a, Zalberg IR^a, Gutiyama LM^a

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) é um receptor tirosina quinase envolvido na regulação do crescimento e da diferenciação das células hematopoéticas. Mutações nesse gene têm sido relacionadas a um pior prognóstico nos pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA). A mutação mais frequente em FLT3 consiste em duplicações em tandem da região codificante do domínio justamembrana (FLT3-ITD), assim a proteína permanece ativa constitutivamente e estimula a proliferação celular. Em 2017, a *European Leukemia Net* (ELN) incluiu FLT3-ITD na estratificação de risco da LMA de acordo com a carga alélica. Segundo essas diretrizes, pacientes com alta carga de FLT3-ITD associada a NPM1 selvagem têm prognóstico adverso, pacientes com baixa carga de FLT3-ITD e NPM1 mutado têm prognóstico favorável. Atualmente, não há uma metodologia-padrão adotada internacionalmente para determinação da carga alélica. Neste estudo, comparamos duas técnicas de quantificação de FLT3-ITD, dois modelos matemáticos e dois valores de corte para estabelecimento de alta ou baixa carga. **Objetivo:** Estabelecer um método robusto, reprodutível e acurado na predição de risco do paciente ao diagnóstico com base em FLT3-ITD. **Métodos:** Foram considerados 561 pacientes com LMA oriundos dos hospitais do Inca, UFRJ, UERJ, Lagoa, IPPMG e HGB, diagnosticados entre 2004 e 2018. Foram excluídos 189 pacientes que não apresentavam RNA e DNA, sem desfecho clínico ou cujo DNA não amplificou. A detecção de FLT3-ITD consiste em PCRs específicos para DNA ou cDNA, seguidos de análise de fragmentos. Os modelos matemáticos avaliados se basearam na frequência alélica (FA, soma das alturas do(s) pico(s) mutado(s) sobre a soma das alturas do(s) pico(s) totais) ou na carga alélica (CA, soma das alturas do(s) pico(s) mutado(s) sobre a altura do pico selvagem). **Resultados e discussão:** O PCR para quantificação de FLT3-ITD apresentou boa linearidade nos três experimentos independentes feitos. Cada experimento foi feito em duplicata de uma curva-padrão de

sete pontos (100%, 75%, 60%, 50%, 40 %, 10% e 0%). A curva baseou-se em diluições de uma linhagem positiva para FLT3-ITD (MOLM-13) em uma linhagem negativa (NB4). Para o ponto de 50% da curva-padrão de DNA, que é o ponto de interesse para a estratificação de alta ou baixa carga, o desvio-padrão intraexperimental variou de 0,14%-0,7% e interexperimental foi de 1,6%. O valor de R quadrado para a curva de DNA variou de 0,983 a 0,998. Das 372 amostras, 226 PCRs de DNA foram feitos e geraram eletroferogramas de qualidade. Das amostras analisadas, 50 foram positivas para FLT3-ITD (22,12%), proporção esperada, de acordo com a literatura. Os dois modelos matemáticos, FA e CA, foram alimentados com mesmos valores obtidos na análise de fragmentos de uma mesma amostra e apresentaram quantificações diferentes (47,51% para FA e 90,53% para CA). Esses valores demonstram que conforme o modelo matemático usado, independentemente do valor de corte (0,5 ou 0,7), o mesmo paciente pode ser classificado em classes de risco diferentes. Esse exemplo reforça a importância da uniformização da quantificação de FLT3-ITD para o prognóstico do paciente. **Conclusão:** O uso de DNA para a quantificação da carga alélica é bastante estável. O método apresenta baixa variação intra ou interexperimental e, posteriormente, pode ser usado para correlacionar a quantidade de carga alélica e o tamanho da duplicação do gene FLT3.

327 FREQUÊNCIA DE POLIMORFISMOS DOS ANTÍGENOS HLA CLASSE I E II EM PACIENTES COM LEUCEMIA NA REGIÃO DE RIBEIRÃO PRETO, SP

Januário PCO^a, Santis JO^b, Deghaide NHS^a

^a Laboratório de HLA, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Laboratório de Genética Humana e Médica, Departamento de Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: Leucemias são um conjunto de doenças caracterizado pela proliferação e pelo desenvolvimento de células do sangue anômalas e seus precursores, apresenta também pancitopenia. Podem ser classificadas em aguda e crônica, de acordo com o grau de diferenciação celular, ou como linfocítica e mielocítica, pela linhagem afetada. A terapêutica mais indicada, que depende da gravidade, é o transplante de medula óssea, é necessário o teste de compatibilidade feito pela tipificação dos genes do sistema antígenos leucocitários humano, ou HLA (do inglês, *Human Leukocyte Antigen*). **Objetivo:** Verificar o polimorfismo dos antígenos HLA classe I e II, em pacientes com leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia linfocítica crônica (LLC), leucemia mielogênica aguda (LMA) e leucemia mielogênica crônica (LMC) indicados para transplante de medula óssea, na região de Ribeirão Preto/SP. **Material e métodos:** Estudo observacional de tipificação HLA de pacientes com LLA, LLC, LMA e LMC, que foi feita pelo Laboratório de HLA do Hemocentro de Ribeirão Preto, entre janeiro de 2009 e julho de 2018. **Resultados:** Os grupos constituem 358 pacientes com diagnóstico de leucemia, 55,6% do sexo masculino e 44,4% do sexo feminino, entre um e 71 anos, com média de 31. Classificados por patologia, 37,1% pacientes foram diagnosticados com LLA, 1,2% com LLC, 47,2% com LMA e 14,5% com LMC. Nas leucemias estudadas os antígenos mais frequentes da classe I foram o A*02, B*15, B*35, B*44, C*04, C*07 e C*08, enquanto os de classe II foram DRB1*04, DRB1*11, DQA1*01, DQB1*03 e DQB1*03. Os antígenos A*02, B*35, DRB1*11 e C*07 foram encontrados em comum em pacientes afetados com LLA e LMA. Entre pacientes diagnosticados com LMA e LMC destaca-se a frequência comum dos antígenos A*02, DQA1*01 e DQB1*03. **Discussão:** Mesmo com a grande miscigenação brasileira, os resultados corroboram os antígenos tipificados na região e com a literatura. Comparando os estudos feitos em outras regiões observa-se que os alelos A*02, B*35, DQB1*03, B*44 e C*07 foram frequentes em estudos feitos em Barretos-SP e no Rio Grande do Sul. Ao comparar os resultados aqui presente, verifica-se que o Redome também apresenta a frequência dos mesmo antígenos em indivíduos normais. **Conclusão:** Os resultados obtidos no estudo condizem com as frequências de classe I e II encontradas na região e não foram contraditórios com a literatura. A tipificação dos antígenos leucocitários humano é de grande importância para a compatibilidade em transplantes, devido ao alto polimorfismo dos antígenos, é necessário um

vasto estudo no campo para assim garantir uma melhor resposta após o transplante.

328 FREQUÊNCIA DOS REARRANJOS GÊNICOS DE IMUNOGLOBULINAS E RECEPTORES DE CÉLULAS T EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA NA REGIÃO AMAZÔNICA

Alves FS^a, Xabregas LA^a, Kerr MWA^b, Tarragô AM^c, Pimentel JPD^c, Carvalho MDPSS^{a,c}, Malheiro A^{a,c,d}, Costa AG^{a,c,e,f}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Centro Universitário do Norte (UniNorte), Manaus, AM, Brasil

^c Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

^d Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^e Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^f Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, AM, Brasil

Objetivos: Estimar a frequência dos rearranjos gênicos de imunoglobulinas e receptores de células T em pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) diagnosticados na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam) até 18 anos, de setembro de 2015 a abril de 2016, e a partir disso correlacioná-los com o quadro clínico. **Material e métodos:** Foram coletadas amostras de médula óssea ao diagnóstico (D0) e fim da terapia de indução (D35) e submetidas à separação por meio da técnica de gradiente por Fycoll-Hypaque Plus. O pellet de leucócitos foi usado para extração de DNA genômico com o kit DNA QIAmp. A amplificação por PCR foi feita com primers descritos pelo consórcio Biomed-2, seguido da reação homo/heteroduplex e posterior visualização em gel de agarose a 8% corado com Gel Red DNA Stain. A análise descritiva foi feita com os softwares Microsoft Excel e GraphPad Prism (v.5). **Resultados:** Foram analisadas 26 amostras de LLA, com 58% portadores de LLA B-comum. Ao D0, o rearranjo mais frequente no grupo alto risco (AR) foi o VH3 associado ao gênero masculino, presença da t(1:19)(q23p13), menor taxa de infiltração em órgãos, maior quantidade de blastos e leucócitos no sangue periférico e bom respondedor ao tratamento com doença residual mínima (DRM) negativa ao D35. No grupo baixo risco (BR), a presença de VH1 foi caracterizada pelo gênero feminino, presença da t(12:21)(p13q22), maior taxa de infiltração em órgãos, faixa um a < 5 anos, menor quantidade de blastos e leucócitos (SP) e maus respondedores com DRM positiva ao D35. **Discussão:** Todos os pacientes apresentaram rearranjos para IgH, IgK, seguido de TCRD e TCRG ao D0. Dawidowska et al. (2008) encontraram resultados similares, nos quais rearranjos clonais de IgH (60/211) foram prevaletentes, seguidos de IgK (33/211), TCRD (48/211) e TCRG (51/211) ao D0, corroboraram nossos achados. O imunofenótipo LLA B comum constituiu 88,5% dos casos e quando comparado à frequência de IgH (100%) esteve condicente com a literatura, na qual 95% dos casos das neoplasias de células B apresentam rearranjos dessa cadeia (Szczeplaski et al., 2002; Willian et al., 2015). Os rearranjos VH3, VG1 e VD2-VD3 foram prevaletentes ao D0, todavia os rearranjos VD2-DD3, VH1, VH3, VH6, DH2, DH3 e DH7 foram usados para monitoramento da DRM ao D35, indicaram ausência. Em contrapartida, os rearranjos VH1, DHS, VH6, DH7, VD2-DD3 indicaram DRM positiva ($\geq 10^{-3}$). Segundo Szczeplaski (2002), VD2-DD3 não deve ser usado como marcador-DRM devido à formação de novos rearranjos nessa região, enquanto os rearranjos TCRG são aconselháveis devido à ausência de oligoclonalidade e por estarem presentes em 50%-60% das LLA B-precursoras e em 90% das LLA T-precursoras (Bolufer et al., 2002). Os marcadores rearranjo-específico de IgH foram identificados em mais de 70% dos casos, similares a outros estudos (Scrideli et al., 2003; Velden et al., 2002) que os indicaram como marcadores-DRM na população em estudo. **Conclusão:** Os rearranjos da IgH podem ser usados como marcadores-DRM. Além disso, o VH3 está relacionado com DRM negativa no AR e VH1 com DRM positiva no BR no fim da terapia de indução. Este é o primeiro estudo que descreve a frequência desses rearranjos em pacientes oriundos da região amazônica.

329 FREQUENCY OF JAK2 AND JAK3 MUTATIONS AND THEIR PROGNOSTIC ROLE IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKAEMIA

Paulo KWA^a, Aguiar TF^{a,b}, Bergier LL^c, Bonilha TA^b, Chapchap EC^d, Costa ES^e, Dobbin JA^f, Ikoma MRV^g, Land M^e, Lins MM^h, Schramm MT^{c,f}, Emerenciano M^g, Mansur MB^a

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (Hemorio), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Prontobaby Hospital da Criança, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil

^e Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^f Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^g Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brazil

^h Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brazil

Aims: Acute lymphoblastic leukaemia (ALL) is the most common haematological malignancy among paediatric patients, but it also occurs in adults. Mutations in genes of the JAK family are potential biomarkers to be used for patients' risk stratification and therapeutic decisions. JAK2 and JAK3 are members of JAK family commonly mutated in ALL; they are involved in the transcriptional regulation of haematopoiesis. Mutations on those genes result in constitutive activation of JAK-STAT, PI3K/AKT and MAPK signalling pathways contributing to the malignant transformation of haematopoietic precursors. The present proposal aims to determine the frequency of JAK2/JAK3 mutations in a series of ALL cases and to investigate the potential prognostic impact of these markers on patients' overall survival (OS). **Material and methods:** Paediatric and adult patients diagnosed with ALL between 2010-2019 were included in the study. Patients' data from the Therapeutically Applicable Research to Generate Effective Treatments (TARGET) database were also evaluated. The mutational hotspots in both genes, JAK2 -exon 16 and JAK3 -exon 11, were amplified by PCR and the PCR products were subsequently purified and sequenced on both strands to investigate the presence of mutations. The probability of OS was determined by Kaplan-Meier method, and the SPSS v18 software was used for all the statistical analyses. **Result:** We have so far analysed 54 B-cell ALL (B-ALL) and 8 T-cell ALL (T-ALL) samples for JAK2 and 56 B-ALL and 9 T-ALL for JAK3. Of the 62 cases in which it was possible to interrogate JAK2 status, 60 were wild-type (WT), and of the 65 cases evaluated for JAK3 status, 64 were WT. Therefore, we found JAK2 mutations (c.2541A>G/p.R683G and c.2542G>C/p.R683T) in 2 B-ALL patients. These were the only two mutated cases identified in 54 ALL cases investigated for JAK2, resulting in a mutation frequency of 3.70%. We detected a JAK3 mutation (c.1633G>C/p.M511I) in a patient diagnosed with T-ALL; since this was the only mutation found in the 9 T-ALL cases analyzed for JAK3, the mutation frequency was 11.11%. For the TARGET cohort, we assessed 264 T-ALL patients and 20 mutations (7.6%) were identified in JAK3. Other common molecular markers of T-ALL were also analyzed in association with JAK2/3 status, but only NOTCH1/FBXW7 mutations showed significant results. We observed that 95% of JAK3 mutated cases also harboured NOTCH1/FBXW7 mutations (p = 0.061). However, when analyzed separately, 95% of the cases exhibited concomitant JAK3 and NOTCH1 mutations (p = 0.023), whilst FBXW7 and JAK3 mutations were mutually exclusive (p = 0.043). The probability of OS for the 261/264 patients with available outcome data from the TARGET cohort was 94.6%. The OS analyses for our cases are still ongoing. **Discussion/Conclusion:** In our series of cases, 2 mutations were detected in JAK2 and 1 in JAK3. Both mutations have already been described in the literature as alterations that result in constitutive activation of these proteins. To further explore the role of NOTCH1/FBXW7, we intend to analyze which type of mutations are affecting these genes. The 94.6% probability of OS observed in the T-ALL TARGET cohort is relatively high when compared to the literature (75%), but it is important to highlight that TARGET patients were all diagnosed and treated at St. Jude Children's Research Hospital, a reference centre for cancer treatment that offers molecular risk-adapted therapeutic protocols.

330 FUNCTIONAL ROLE OF OPN AND LGMN IN B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Santoro JC^a, Bastos AC^b, Brum MC^b, Abdo L^c, Pretti MA^c, Bonamino MH^c, Gimba EP^{b,d}, Emerenciano M^a

^a Molecular Cancer Study group, Division of Clinical Research, Research Center, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Group of Structural and Molecular Oncobiology, Cell Biology Program, Research Center, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^c Program of Immunology and Tumor Biology, Research Center, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^d Department of Nature Sciences, Instituto de Humanidades e Saúde (IHS), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brazil

Introduction: B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) not otherwise specified, also known as “B-other”, is associated with an intermediate prognosis and a high risk of relapse. This B-ALL subtype is characterized by the absence of recurrent genetic abnormalities. Relapse is associated with a dismal prognosis. Recent studies suggest biological mechanisms that may contribute to chemoresistance (CR) and increased risk of relapse in B-ALL. Osteopontin (OPN) has been shown to be differentially expressed in B-ALL and is associated with isolated central nervous system (CNS) relapses. In addition, increased levels of legumain (LGMN) have been reported in B-ALL with CNS infiltration capacity. **Objective:** Our objective was to assess whether OPN and LGMN deregulation is correlated with CR mechanisms in an in vitro model of B-other ALL. **Materials and methods:** Cell line 207, established from a relapsed of B-ALL sample without recurrent genetic abnormalities, was used as an in vitro cell model of B-other ALL. RS4;11 t(4;11) and REH t(12;21) cell lines were used for comparison. Gene expression of LGMN, OPN (and splicing variants) and genes related to adhesion, invasion, metastasis and drug efflux (CD44s, TWIST1, SNAI2, VIM and PgP) were evaluated by RT-qPCR. DNA oligomers and siRNAs were used to silence LGMN and OPN transcripts. Functional assays were performed to evaluate the participation of LGMN and OPN in CR mechanisms (adhesion, dormancy and sensitivity to vincristine, VCR, and etoposide, VP-16). Two hundred and seven cells were cultured under low serum conditions to induce dormant cell behavior. **Results:** Increased mRNA levels of OPN and LGMN were observed in 207 versus RS4;11 (LGMN p = 0.0325) and REH (OPN p = 0.0025; LGMN p = 0.0347) cell lines. OPNc was the variant with the highest expression levels in 207. Single silencing of OPN, OPNc and LGMN was associated with reduced expression of genes evaluated: OPN (CD44s p = 0.0024, TWIST1 p < 0.0001), OPNc (CD44s p = 0.0072, TWIST1 p = 0.0183, SNAI2 p = 0.0221, VIM p = 0.0298, PgP p = 0.0233) and LGMN (VIM p = 0.0073). Total OPN and OPNc knockdown reduced levels of LGMN (OPN p = 0.0153, OPNc p = 0.0430). Cell dormancy was confirmed by increased expression of DYRK1A (48h p = 0.0331) and cell count by trypan blue. After induction dormancy were observed higher mRNA levels of OPN (72h p = 0.0030), OPNc (48h p = 0.0033), LGMN (24h p = 0.0078), CD44s (24h p = 0.0056; 48h p = 0.0190; 72h p = 0.0299), E-cad (48h p = 0.0069; 72h p = 0.0462) and PgP (24h p = 0.0304). In addition, were observed increased resistance to VCR and VP-16 (VCR 24h p = 0.0016 and 48h p = 0.0004, VP-16 48h p = 0.0044) with increased mRNA levels of OPNc (VCR 48h p = 0.0054) and PgP (VP-16 48h p = 0.0462). After 24h of exposure to VCR and VP-16 were observed higher mRNA levels of OPNc (VCR p = 0.0423), LGMN (VCR p = 0.0413) and PgP (VCR p = 0.0415, VP-16 p < 0.0001). OPNc knockdown induced increased sensitivity to VCR and VP-16 (24h VCR p = 0.0397; 72h p = 0.0246; VP-16 48h p = 0.0177). **Discussion:** Our data show that OPN, notably OPNc, and LGMN are involved in mechanisms that can mediate CR to leukaemic drug treatment, such as adhesion, cell dormancy, drug efflux and invasion to other extramedullary sites. **Conclusion:** Our findings suggest a new opportunity for targeted therapy, in which OPN, OPNc and LGMN could be used as targets to increase the sensitivity of cells resistant to conventional therapy in B-other ALLs and prevent possible CNS relapses.

331 GENE EXPRESSION ANALYSIS OF THE TRIM FAMILY GENES REVEALS TRIM8 AS AN INDEPENDENT ADVERSE PROGNOSTIC FACTOR IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Ortiz CA^a, Bellido CC^b, Pereira-Martins DA^a, Coelho-Silva JL^a, Wagatsuma VMD^a, Enriquez DJ^c, Cervantes E^c, Rego EM^a

^a Department of Medical Images, Hematology and Clinical Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Department of Pediatrics, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^c Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Peru

Background: Since the establishment of the European LeukemiaNet research network, risk stratification of acute myeloid leukemia (AML) was significantly improved. However, more prognostic factors would be welcome since less than half of patients respond well to chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation. TRIM (Tripartite motif) proteins are well-described E3 ubiquitin ligases that can also participate in other cellular functions like apoptosis, innate immunity and autophagy. Accumulating evidence has shown that some TRIM proteins can regulate carcinogenesis, mainly by their expression levels, but little is known regarding the role of TRIM family in AML. **Aims:** Here, we evaluated the expression of TRIM genes as a potential marker of prognosis in AML. **Methods:** Publicly available RNA-seq and clinical data of 119 *de novo* AML non-M3 adult patients from TCGA were enrolled in the study. This cohort was considered as the “screening cohort”, and other six independent cohorts were used to confirm the findings. Expression data of five cohorts were retrieved from Gene Expression Omnibus: GSE6891 (n = 416), GSE71014 (normal karyotype [NK]-AML, n = 104), GSE12417 cohort A and B (NK-AML, nA = 161 and nB = 79), and GSE14468 (n = 237). Survival data were retrieved from GEO and PRECOG. Finally, publicly available RNA-seq data of 108 patients from Beat AML project was obtained at the Vizome. For all cohorts, all patients included were non-M3 and were treated using 3+7 scheme. Survival ROC curve and Youden index were used to calculate optimal cutoff to dichotomize patients in “high” and “low” expression groups. Univariate and multivariate models, as well as area under curve (AUC), were used to define the prediction value of each TRIM gene on overall survival. The multivariate model included age, gender, leukocyte count and cytogenetic risk stratification. Gene set enrichment analysis (GSEA) was performed in TCGA cohort with the GSEA 3.0 software. **Results:** From 71, 14 TRIM genes were differentially expressed in AML patients compared to normal CD34⁺ cells (p < 0.001) (“BloodPool: AML samples with normal cells”, BloodSpot). From these, three genes presented lower levels in specific AML subtypes: TRIM5 in complex karyotype (CK)-AML, TRIM6 in CK and NK-AML, and TRIM8 in t(8;21). High expression of seven genes was independently associated with OS in our screening cohort and had the best risk predictive values: TRIM61 (HR = 3.54 [1.64-7.62], AUC = 0.59), TRIM72 (HR = 2.35 [1.27-4.34], AUC = 0.52), TRIM8 (HR = 1.79 [1.06-3.02], AUC = 0.61), TRIM69 (HR = 1.72 [1.06-2.81], AUC = 0.55), TRIM34 (HR = 0.4 [0.21-0.75], AUC = 0.56), TRIM29 (HR = 0.35 [0.16-0.79], AUC = 0.59) and TRIM63 (HR = 0.12 [0.03-0.55], AUC = 0.51). However, only the high expression of TRIM8 demonstrated to be associated with less OS in our confirmation cohorts, an association being found in a total of 5 out of 7 cohorts: TCGA (5y OS: 21% vs 44%, p = 0.004), GSE6891 (5y OS: 30% vs 43%, p = 0.005), GSE71014 (5y OS: 48% vs 70%, p = 0.012), GSE12417 cohort A (3y OS: 26% vs 45%, p = 0.028) and GSE14468 (5y OS: 29% vs 51%, p = 0.014). No association was found between TRIM8 expression and mutations in NPM1, FLT3, DNMT3A, RUNX1, CEBPA, IDH1, IDH2 and TP53. GSEA indicated that AML with high TRIM8 expression is enriched in genes responsible for erythrocyte differentiation process (GO, FDR q-val = 0.097, NES = 2.1). **Conclusion:** TRIM8 gene expression predicts survival outcome in *de novo* AML non-M3 patients.

332 HEPATITE AGUDA COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: RELATO DE DOIS CASOS

Pereira GC, Andrade MLL, Salenave MF, Silva DJ, Martins MMC, Souza GC, Silva BGPP, Silva JPL, Monteiro CMLB, Pontes LLF

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivo: Relatar dois casos de hepatite aguda como apresentação inicial de leucemia linfoblástica aguda de células B sem outra especificação (LLA-B NOS). **Material e métodos:** Informações obtidas por revisão de prontuário. **Relato de caso 1:** Homem, 23 anos, previamente hígido, procurou atendimento médico por náuseas, vômitos, prurido, icterícia e colúria havia 4 dias. Hemograma à admissão normal: Hb 16 g/dL, Ht 48%, glóbulos brancos (GB) 4.800/mm³, neutrófilos (Neu) 3.500/mm³ e plaquetas (Plq) 252.000/mm³. Demais exames mostraram elevação de enzimas hepáticas acima de 10 vezes o limite superior da normalidade e hiperbilirrubinemia compatíveis com hepatite aguda: TGP/ALT 454 U/L (VN < 41), TGO/AST 174 U/L (VN < 38), bilirrubina total (BT) 5,1 mg/dL (VN < 1,2), bilirrubina direta (BD) 3,8 mg/dL (VN < 0,3), GGT 323 U/L

(VN < 50), fosfatase alcalina 486 U/L (VN < 486) e TP normal. Ultrassonografia de abdome mostrou fígado de aspecto normal e ausência de dilatação de vias biliares. Investigação sorológica foi negativa para hepatite A/B/C, HIV, CMV, EBV e HTLV I/II. Paciente evoluiu com pioria progressiva da icterícia e prurido, atingiu valores de BT 14,36 mg/dL e BD 9,92 mg/dL no 12º dia de doença. Foi ampliada a investigação com pesquisa de autoanticorpos, dosagem de ceruloplasmina sérica, cobre urinário, perfil de ferro, alfa 1-antitripsina e feitura de colangiorensonância, porém todos os testes resultaram normais. No 16º dia da doença, evoluiu com queda da contagem de neutrófilos para 1.100/mm³ e no 18º dia apresentou Hb 11 g/dL, Ht 33%, GB 600/mm³, Neu 0, Ly 600/mm³ e Plq 28.000/mm³, quando foi feito mielograma que mostrou medula óssea infiltrada por 78% de blastos de tamanho pequeno e com coloração para mieloperoxidase negativa. Imunofenotipagem confirmou LLA B do tipo comum e pesquisa de BCR-ABL1 foi negativa. Paciente iniciou corticoterapia por 7 dias e evoluiu com melhoria progressiva das alterações hepáticas. No fim da pré-fase, já apresentava BT 3,37 mg/dL e TGP/AST 107 U/L. Evoluiu com normalização do perfil hepático no D23 do tratamento quimioterápico conforme protocolo BRALL. Avaliação de resposta em D26 mostrou remissão morfológica com doença residual mensurável negativa. **Relato de caso 2:** Mulher, 48 anos, previamente hígida, procurou atendimento médico devido a icterícia e astenia. Hemograma revelou pancitopenia com presença de formas jovens circulantes: Hb 5,6 g/dL, Ht 16%, GB 128.000/mm³, Blastos 95%, Neu 0, Plq 33.000/mm³. Demais exames mostraram elevação de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia: TGP/ALT 558 U/L, TGO/AST 1052 U/L, BT 10,18 mg/dL, BD 6,89 mg/dL, GGT 476 U/L, fosfatase alcalina 1687 U/L e TP normal. Tentativa de mielograma sem sucesso devido a aspirado seco. Imunofenotipagem de sangue periférico confirmou LLA B, tipo comum. Pesquisa de BCR-ABL1 negativa. Paciente iniciou corticoterapia com melhoria da função hepática até o D7, quando evoluiu com neutropenia febril e óbito. **Discussão:** Trata-se de dois casos de LLA B NOS cujo quadro de hepatite aguda precedeu ou acompanhou o diagnóstico e houve melhoria após início do tratamento, sugeriram possível infiltração hepática como etiologia das alterações observadas. **Conclusão:** A LLA é uma doença polimórfica cuja apresentação inicial pode simular outras condições clínicas e retardar o diagnóstico definitivo.

333 ID1 GENE EXPRESSION AND ITS IMPACT ON THE OUTCOME OF AML PATIENTS

Lima ASM^a, Santos BL^a, Bezerra MF^a, Neto PLF^a, Andrade AMC^a, Silva JBR^a, Santana LMB^a, Silva EMC^b, Bezerra MAC^a, Araújo ARL^a

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

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

Acute myeloid leukemia (AML) is a clinically and biologically heterogeneous disease. In order to better predict treatment response, survival and to identify potential therapeutic targets, AML molecular features have been widely investigated. In this context, the ID1 gene encodes helix-volta-helix (HLH) proteins that act as dominant inhibitors of basic transcription factors (bHLH), promoting excessive cell proliferation and protecting cells from drug-induced apoptosis. ID1 has been studied as an important proto-oncogene in several types of neoplasms and its role in AML leukemogenesis has not been fully elucidated yet. This study aimed to evaluate the ID1 gene expression and its impact on the outcome of *de novo* AML patients, in two independent cohorts: 151 non-M3 AML patients from The Cancer Genome Atlas (TCGA) dataset and 95 patients from an internal cohort followed in Recife-PE. The ID1 gene relative expression was analyzed by the RT-qPCR technique, using TaqMan® Gene Expression Assay and determined by the 2^{-ΔΔC_q} method. Continuous expression values were dichotomized at the median value. The RNA sequencing normalized values of TCGA dataset were downloaded from cBioPortal (<https://www.cbioportal.org>). ID1 expression was analyzed concomitantly with recurrent AML driver mutations. In the TCGA cohort, the high ID1 expression was associated with poor prognostic markers, such as: poor prognostic cytogenetic abnormalities (p = 0.021), FLT3 -ITD mutations (p = 0.032), TP53 mutations (p = 0.045) and, consequently, adverse European LeukemiaNet (ELN) risk (p = 0.028). Whereas lower expression of ID1 was associated with favorable prognostic markers, such as CEBPA biallelic mutations (p = 0.022) and favorable prognostic

cytogenetic abnormalities (p = 0.021) and, consequently, favorable ELN risk (p = 0.028). High ID1 expression group was more associated with lower 5-year overall survival (5y OS: 16.9%) than the low ID1 expression group (5y OS: 31.5%) (p = 0.021). However, when adjusted for age, white blood cells, cytogenetic risk, FLT3 -ITD, TP53 and CEBPA mutations, the ID1 expression was not an independent variable for OS. ID1 expression had no significant impact on disease-free survival (p = 0.274). In the Recife cohort, we were unable to demonstrate the adverse impact of ID1 overexpression on overall survival (p = 0.927) and disease-free survival (p = 0.325), most likely because of the limited sample size and higher early mortality rate (3 months: 28%). In summary, ID1 overexpression is associated with a poor outcome in AML and that was associated with several adverse prognostic markers.

334 IDENTIFICAÇÃO DAS TRANSLOCAÇÕES CROMOSSÔMICAS BCR-ABL P190, MLL-AF4 E TEL-AML1 EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA) NO AMAZONAS

Souza GL^{a,b}, Alves FS^{b,c}, Xabregas LA^{b,c}, Kerr MWA^{c,d}, Tarragô AM^b, Pimentel JPD^b, Carvalho MDPSS^{b,c}, Malheiro A^{b,c,e}, Costa AG^{b,c,e,f,g}

^a Graduação em Biomedicina, Centro Universitário FAMETRO, Manaus, AM, Brasil

^b Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam), Manaus, AM, Brasil

^c Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^d Centro Universitário do Norte (Uninorte), Manaus, AM, Brasil

^e Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil

^f Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^g Instituto de Pesquisa Clínica Carlos Borborema, Fundação de Medicina Tropical Dr. Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, AM, Brasil

Objetivo: Estimar a frequência das translocações cromossômicas BCR-ABL p190 t(9;22)(q34;q11), MLL-AF4 t(4;11) (q21; q23) e TEL-AML1 t(12;21) (p13;q22) em pacientes com LLA diagnosticados e tratados na Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (Hemoam) em fase de indução quimioterápica pelo protocolo GBTLI-2009 e correlacioná-las com dados clínicos e laboratoriais. **Material e métodos:** Foi feito estudo transversal com amostras de sangue periférico e medula óssea coletadas ao diagnóstico (D0), além de dados sociodemográficos e laboratoriais. A detecção das translocações cromossômicas foi feita por RT-PCR e PCR-Nested de acordo com o consórcio BIOMED-1, foram visualizadas em gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio. A análise descritiva foi feita com os softwares Microsoft Excel e GraphPad Prism v. 5.0. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 29 pacientes, o imunofenótipo LLA-B comum foi predominante (79%), bem como o gênero masculino (62%) e a faixa ≥ 1 a ≤ 9 anos (65%). No geral, 55% dos pacientes foram alocados no grupo de alto risco de tratamento ao D0. A translocação MLL-AF4 foi predominante (72%). Também houve uma alta frequência de BCR-ABL p190 (55%), seguido da translocação TEL-AML1 (41%). **Discussão:** Os resultados demográficos e clínicos estão de acordo com o estudo de Silva (2009), que observou o pico de incidência em crianças entre 2 e 5 anos. Assim como foi observado no estudo de Aguiar (2015), há prevalência em crianças do sexo masculino, enquanto que o número elevado de pacientes com tratamento no grupo de alto risco corrobora os requisitos propostos pelo protocolo (Brandalise, 2011). Em relação às translocações cromossômicas analisadas, Oliveira et al. (2009) descreveram que a translocação mais frequente no Brasil em pacientes com LLA é a MLL-AF4, principalmente em crianças de um a 2 anos. Diferiu do presente estudo, que compreendeu a faixa entre menos de um ano e menos de 18 anos, apontou para características genéticas específicas da população em estudo. Por outro lado, nossos achados quanto à frequência de BCR-ABL p190 foram similares aos relatados no Paquistão (Awan et al., 2013) e na China (Chen et al., 2018) e diferentes dos resultados de Leal et al., (2016), que afirmaram uma baixa frequência (3%) em casos de LLA infantil com o prognóstico desfavorável agravado pelo fator idade. A frequência de TEL-AML1 esteve de acordo a literatura (30%-40%) bem como prognóstico favorável e remissão pós-indução (Mesquita, 2009). **Conclusão:** Observou-se alta frequência de MLL-AF4 e BCR-ABL p190 em comparação aos dados encontra-

dos na literatura e com maior probabilidade de recidiva. Este é o primeiro estudo que descreve a frequência de *MLL-AF4*, *BCR-ABL p190* e *TEL-AML1* em pacientes com LLA no estado do Amazonas. No entanto, investigações futuras são necessárias para o entedimento do impacto dessas translocações no prognóstico de pacientes com LLA.

335 IMPACTO CLÍNICO DA EXPRESSÃO DE IGF1R-IRS1/2 EM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA PEDIÁTRICA

Costa LLR^{a,b}, Coelho-Silva JL^{a,b}, Traina F^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A leucemia linfóide aguda (LLA) é a neoplasia mais frequente da infância e, apesar dos avanços terapêuticos terem dramaticamente melhorado as taxas de sobrevida, a identificação de pacientes com risco diferencial é de interesse clínico para proposição de terapias-alvo ajustadas ao risco. Algumas vias de sinalização são importantes para estabelecimento e progressão da doença, como a via de sinalização do fator de crescimento semelhante à insulina-1 e de seu receptor (IGF1R), a qual contribui para a transformação e o crescimento celular no contexto neoplásico. **Objetivo:** Investigar o impacto clínico da expressão de IGF1R, IGF2R, IRS1 e IRS2 em pacientes pediátricos com LLA. **Material e métodos:** Foram usados dados clínicos e moleculares de pacientes pediátricos com LLA (RNA-seq n = 158 e microarranjo n = 194) disponíveis na plataforma online CBioportal for Cancer Genomics (Cerami et al., 2012 & Gao et al., 2013). Os dados de expressão gênica de IGF1R, IGF2R, IRS1 e IRS2 foram categorizados com o método de Receiving-Operating Curve (ROC) ou segundo quartis. O desfecho primário para análise estatística foi a sobrevida global (SG) com auxílio do programa IBM SPSS Statistics através do método de Kaplan-Meier. **Resultados e discussão:** Os dados de sobrevida segundo a expressão gênica serão mostrados sempre comparando baixa expressão vs. alta expressão e para dados de RNA-Seq e microarranjo, nessa ordem. Alta expressão de IGF2R identificou pacientes de prognóstico desfavorável em ambos métodos usados (RNA-Seq - baixa expressão: 59,7% vs. alta expressão: 31,6%; tempo mediano [TM]: Não alcançado vs. 39 meses; p = 0,001/Microarranjo - 37,9% vs. 23,5%; TM: 78 meses vs. 33 meses; p = 0,001). A expressão gênica dos homólogos IRS1 e IRS2 apresentou poder preditivo antagônico, em que alta expressão de IRS1 e baixa expressão de IRS2 identificaram pacientes de risco aumentado. Para IRS1 (46,6% vs. 30,8%; TM: 78 meses vs. 33 meses; p = 0,029/35,6% vs. 26,4%; TM: 49 meses vs. 33 meses; p = 0,02) e para IRS2 (34,7% vs. 49,4%; tempo mediano [TM]: 50 vs. 85 meses; p = 0,036/28,3% vs. 37,5%; TM: 35 meses vs. 48 meses; p = 0,057). A alta expressão de IGF1R foi capaz de identificar pacientes com prognóstico desfavorável apenas no conjunto de pacientes avaliados por microarranjo (22,9% vs. 38,1%; tempo mediano [TM]: 32 vs. 48 meses; p = 0,02). **Conclusão:** Coletivamente, os dados aqui apresentados destacam a possibilidade de refinamento prognóstico de pacientes com LLA e da complementação terapêutica da via IGF1R/IRS como terapia-alvo.

336 IMPACTO DAS VARIANTES RS3824662 (C > A) E RS3781093 (T > C) NO GENE GATA3 EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DE CÉLULAS T

Paiva VB^{a,b}, Marques LVC^a, Noronha EP^a, Pombo-De MDS^a, Lima SCS^b, Grupo Colaborativo Brasileiro do Estudo das Leucemias Agudas

^a Programa de Hematologia-Oncologia Pediátrica, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Programa de Carcinogênese Molecular, Centro de Pesquisa, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Inscrição: O GATA3 é um fator de transcrição importante na diferenciação dos linfócitos T. Alterações germinativas em GATA3 que conferem predisposição para o desenvolvimento de LLA de células B precursoras já foram descritas enquanto em LLA de células T (LLA-T) as informações são escassas. **Objetivo:** Identificar a frequência e o impacto das variantes genéticas rs3824662 (C > A) e rs3781093 (T > C) no gene GATA3 em pacientes pediátricos com LLA-T. **Material**

e métodos: Amostras de LLA-T (n = 234) de crianças e adolescentes (< 19 anos) foram incluídas neste estudo de forma incidente de 2005 a 2019. Critério de exclusão foi evidência fenotípica de síndrome genética. Os pacientes com LLA-T foram devidamente caracterizados ao diagnóstico quanto ao status de NOTCH1, FBXW7, RAS, TAL1, TLX3 (Noronha et al., 2019). O grupo controle é constituído por 284 amostras de sangue de cordão umbilical (Banco de Sangue de Cordão Umbilical e Placentário do Inca). Para a genotipagem foi usada a técnica de High Resolution Melting (HRM) e a curva de melting foi automaticamente normalizada e analisada por comparação direta. Para comparar as variáveis categóricas os testes exato de Fisher ou qui-quadrado foram usados. As análises de associação de risco entre os polimorfismos e o desenvolvimento da LLA-T foram feitas pelo cálculo da razão de chance, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Valores de p < 0,05 foram considerados estatisticamente significantes. **Resultados:** Foram avaliadas 518 amostras (234 casos e 284 controles) para o polimorfismo rs3824662 e 352 (154 casos e 198 controles) para o polimorfismo rs3781093. Ambos os polimorfismos estão de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg. Entre os casos, a variante rs3824662 apresentou uma frequência de genótipos homocigoto selvagem (CC) de 67%, heterocigoto (CA) de 27% e do homocigoto variante (AA) de 6%. Já entre os controles, as frequências foram de 72%, 24% e 4%, respectivamente. A razão de chance para o genótipo heterocigoto foi de 1,21 (IC 95%: 0,81-1,81; p = 0,358), enquanto no modelo dominante (CA e AA vs CC) foi de 1,29 (IC 95%: 0,89-1,89; p = 0,180). O polimorfismo rs3781093, entre os casos, apresentou frequência de 55% do homocigoto selvagem (TT), 39% do heterocigoto (TC) e 6% do homocigoto variante (CC). Já no grupo controle as frequências foram de 67%, 30% e 3%, respectivamente. A razão de chance em heterocigose foi de 1,61 (IC 95%: 1,02-2,52; p = 0,049) e no modelo dominante 1,70 (IC 95%: 1,10-2,63; p = 0,020). Não foram encontradas associações dos polimorfismos com idade, subtipo imunofenotípico, leucometria ou alterações genéticas recorrentes (NOTCH1, FBXW7, N/KRAS, STIL-TAL1 e TLX3). **Discussão:** Foi encontrada uma associação estatisticamente significativa do polimorfismo rs3781093 com o aumento da suscetibilidade ao desenvolvimento de LLA-T. Entretanto, o número de casos e controles deverá ser aumentado para confirmação dessa observação. Já a falta de associação do polimorfismo rs3824662 com o desenvolvimento de LLA-T, enquanto esse já foi associado com o desenvolvimento de LLA-cpB e ao aumento da expressão de GATA3, pode estar relacionada à diferença entre a patogênese dessas doenças. **Conclusão:** Na nossa série de casos, GATA3 rs3824662 não está associado com o risco de desenvolvimento de LLA-T ou com as alterações recorrentes, enquanto resultados preliminares indicam uma associação significativa do polimorfismo rs3781093 com o desenvolvimento da doença.

337 IMPACTO DOS FATORES CLÍNICOS E CITOGENÉTICO-MOLECULARES NA SOBREVIDA DE ADOLESCENTES E ADULTOS JOVENS COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Aguiar TF^a, Barbosa TC^b, Camargo A^a, Small I^b, Melo AC^b, Mansur MB^b, Emerenciano M^b

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

^b Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) apresenta pior prognóstico em adultos, associado a um perfil citogenético-molecular específico para a faixa etária. Além da maior prevalência de alterações primárias de mau prognóstico, 40%-50% dos adultos apresentam deleções no gene IKZF1, alterações sabidamente associadas a pior prognóstico em crianças. As maiores reduções nas taxas de sobrevida global começam a partir dos 15 anos, há poucos dados sobre pacientes entre 15-20 anos pertencentes ao grupo etário chamado de adolescentes e adultos jovens (AYA) e que engloba pacientes entre 15-40 anos. **Objetivos:** Caracterizar uma série de casos de LLA consecutiva de uma instituição de referência para o tratamento de doenças hematológicas e avaliar as sobrevidas global (SG) e livre de eventos (SLE) desses pacientes de acordo com a faixa etária, protocolo terapêutico e as características citogenético-moleculares (inclusive deleções em IKZF1). **Metodologia:** Foram incluídos indivíduos ≥ 15 anos com diagnóstico de LLA, matriculados no HEMORIO entre jan 2012-dez 2019. As análises dos dados de seguimento estão sendo feitas através

de revisão de prontuário. A caracterização citogenético-molecular é feita por citogenética convencional, RT-PCR e FISH. O status de IKZF1 será determinado através de MLPA e PCR multiplex. SG será mensurada do início do tratamento até o óbito ocasionado pela doença. Pacientes vivos serão avaliados até a data do último atendimento. SG e SLE serão estimadas com o método de Kaplan-Meier e as comparações entre as curvas com o método de *log-rank*. **Resultados:** Até o momento, foram incluídos 73 pacientes, 37 mulheres e 36 homens. A maioria dos pacientes tem entre 15-40 anos (54,8%), 24,6% estão entre 41-60 e 20,5%, acima dos 60 anos. Quanto ao subtipo, observamos predomínio da LLA-B (n = 59) em relação a LLA-T (n = 14), com 71% dos casos de T parte do grupo AYA. A subclassificação imunofenotípica foi feita em 32 casos de LLA-B, 8 pacientes apresentaram o subtipo pré-B, 4 pró-B e 20 B-comum. Na LLA-T identificamos 2 casos com subtipo *Early T precursor*, 2 T-medulares e 3 T-corticais; 28 pacientes eram hiperleucocitários na LLA-B (> 30 x 10⁹/L) e 6 na LLA-T (> 100 x 10⁹/L). Análise do cariótipo não foi possível em 59 casos (25 por falta de material e 34 por ausência de mitose). Entre os 14 casos avaliados, 2 apresentaram t(9;22), um t(4;11), um alta-hiperdiploidia e um t(1;19). Avaliações de alterações moleculares primárias por RT-PCR foram feitas em 47 pacientes: BCR-ABL1 + (n = 22), KMT2A -r (n = 3) e TCF3-PBX1 + (n = 1). A deleção de IKZF1 foi identificada em 32,6% (15/46) dos casos, dos quais 5 foram a óbito, 2 por recidiva. Até o momento, dos 73 pacientes incluídos, 79,4% faleceram, sepse foi a principal razão para óbito (22%), seguida por recidiva/progressão de doença (16%). Os principais protocolos usados foram BFM 2002 (n = 22) e HyperCVAD (n = 19). **Discussão e conclusão:** As análises de sobrevida ainda estão em andamento. Em relação às características dos pacientes, observamos que a maior parte deles se encontra no grupo AYA, historicamente associado a resultados desfavoráveis por suas características biológicas, sociais e psicológicas. Evidências crescentes mostram, entretanto, que a adoção de protocolos pediátricos resulta em melhoria dos resultados, com toxicidade aceitável. Até o momento, não conseguimos observar esse benefício, visto que nossos pacientes continuam a morrer de sepse.

338 IMUNOTERAPIA DE LINFÓCITOS AUTÓLOGOS ARMADOS COM RECEPTORES QUIMÉRICOS DE ANTÍGENOS ANTI-CD19 NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA REFRATÁRIA/ RECIDIVANTE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Neto RP, Mazzo FAT, Bueno GS, Previdi JVC, Magalhães MCF, Silva NKB, Vieira TS

Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Campus Londrina, Londrina, PR, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é a neoplasia maligna mais prevalente em crianças; porém, quando presente em adultos, representa uma doença devastadora. Apesar de os resultados de tratamento com quimioterapia serem positivos no primeiro contato com a doença, quando a neoplasia se torna refratária/recidivante as possibilidades de cura são praticamente nulas. **Objetivos:** Revisar sistematicamente a eficácia antitumoral da imunoterapia que usa linfócitos T armados com receptores quiméricos de antígenos (CARs) anti-CD19 no tratamento de pacientes com LLA refratária/recidivante, além de discutir suas vantagens e desvantagens, segundo a literatura atual. **Metodologia:** O estudo consistiu em uma revisão sistemática a partir da análise de artigos publicados, de 2015 a 2019, nas bases de dados PubMed, Cochrane Library e Lilacs, assim como nas publicações *Blood*, *Nature*, *Journal of the American Medical Association* (Jama) e *New England Journal of Medicine* (NEJM). As buscas foram feitas com os termos em inglês: *CD19-specific chimeric antigen receptor, relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia and treatment outcome*. **Resultados:** Apenas 18 (19,15%) dos 94 artigos obtidos inicialmente cumpriam os critérios de inclusão e foram selecionados para a revisão (637 participantes). Assim, foi observado nas respostas que 81,47% (95% CI, 80,19%-82,75%) dos pacientes obtiveram resposta completa; 10,91% (95% CI, 10,23%-11,59%) não responderam; a neoplasia recidivou em 28,18% ((95% CI 27,63%-28,73%) dos casos; e 12,88% (95% CI, 12,12% - 13,63%) dos pacientes entraram em óbito. Os principais efeitos colaterais encontrados foram a síndrome de liberação de citocinas (CRS) e neurotoxicidade, presentes, respectivamente, em 71,11% (95% CI, 70,72%-71,50%) e 26,79% (95% CI, 26,39%-27,19%) dos pacientes. A média do

risco de viés dos artigos analisados foi considerada baixa. **Discussão:** O estudo demonstra o potencial dos CARs de fornecer uma nova abordagem para a imunoterapia do câncer. A imunoterapia apresentou resultados surpreendentes, diante da possibilidade de produzir altas taxas de remissão completa, com doença residual mínima negativa (MRDN) em 77,65% (95% CI, 77,16%-78,4%) dos casos. Dessa forma, a imunoterapia se torna uma opção capaz de desenvolver desfechos com sucessos satisfatórios. CRS e neurotoxicidade foram os principais efeitos colaterais correlacionados com os CARs, foram representados por eventos de febre, náusea, rash, hipotensão postural, taquicardia, dores de cabeça, ataxia, tremores, disfasia, alucinações e convulsões. Embora a prevalência dos efeitos colaterais tenha sido alta, ela conseguiu ser manejada na maioria dos casos. **Conclusão:** Apesar dos efeitos colaterais relacionados à CRS e à neurotoxicidade, a imunoterapia das CAR T-Cells anti-CD19 apresenta-se como uma terapia promissora e fortemente efetiva, capaz de produzir altas taxas de remissão completa no tratamento da LLA refratária/recidivante. Esse legado começa a se consolidar agora e abre novas perspectivas para que nos próximos anos seja possível usufruir de novos avanços e de dados cada vez mais animadores.

339 INFECÇÃO EM INDIVÍDUOS COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA E MIELODISPLASIA: DISTRIBUIÇÃO DOS EVENTOS INFECIOSOS EM CICLOS DE INDUÇÃO DE REMISSÃO E INTENSIFICAÇÃO E O IMPACTO NA SOBREVIDA GLOBAL

Barreto MAD^{a,b}, Bosco J^c, Oliveira PV^{a,b}, Magalhães R^{a,c,d}, Pataro L^d, Sanguedo L^a, Lontra M^a, Valentim MR^a, Portugal R^{b,c}, Garnica M^{a,c}

^a Complexo Hospitalar de Niterói, Niterói, RJ, Brasil

^b Americas Medical City, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^c Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^d Grupo de Hematologia e Transplante de Medula Óssea de Niterói (GHTN), Niterói, RJ, Brasil

Introdução: Indivíduos em tratamento quimioterápico para leucemia mieloide aguda (LMA) ou síndrome mielodisplásica (SMD) apresentam altas frequências de infecções graves, associadas a altas taxas de mortalidade. Com a melhoria do arsenal diagnóstico e terapêutico, o impacto desses eventos infecciosos na sobrevida pode ter sofrido modificações. **Objetivo:** Descrever a dinâmica das infecções em pacientes com LMA/MDS no decorrer das fases de tratamento e a correlacionamos com a sobrevida global. **Metodos:** Estudo de coorte em pacientes com diagnóstico de LMA ou SMD submetidos a tratamento quimioterápico entre 2016 e 2019 em uma única instituição. Pacientes consolidados com transplante de medula óssea alogênico (AloTMO) foram censurados ao TMO. Os desfechos analisados foram: desenvolvimento de neutropenia febril, infecção de corrente sanguínea (ICS) e infecção fúngica invasiva (IFI) provada ou provável. Todos os episódios de quimioterapia foram classificados em indução de remissão (IR), intensificação ou reindução/tratamento de recaída. Análise de sobrevida global feita por Kaplan e Meier. **Resultados:** Trinta e quatro pacientes foram acompanhados, total de 111 internações e tempo mediano de acompanhamento de 182 dias. A mediana foi de 52 anos (15 a 82) e 19 (56%) eram do sexo feminino. Leucemia mieloide aguda não M3, LMA M3 e SMD foram, respectivamente, 76%, 15% e 9%. As medianas do número de internações e dias de internação acumulados por paciente foram: 3 (1-7) internações e 89 (3-400) dias, respectivamente. A sobrevida global (SG) mediana da coorte foi de 639 dias (IC95% 285-992) e no fim do 1º ano SG foi de 62%. Oito (23%) pacientes foram submetidos a TMO alogênico. Neutropenia febril ocorreu em pelo menos um ciclo de quimioterapia em 33 pacientes. Infecção fúngica invasiva (IFI) e ICS não se correlacionaram com pioria da sobrevida global (p = 0,12 e p = 0,66, respectivamente). Comparando os episódios de IR, intensificação e reindução, uso de profilaxia antifúngica estendida ocorreu em 61%, 51% e 60% (p = 0,37). Desenvolvimento de neutropenia febril, ICS documentada e IFI provada ou provável teve frequências significativamente diferentes (p = 0,06, p = 0,001 e p = 0,002), dependeu da fase de tratamento. **Conclusão:** Desenvolvimento de infecções fúngicas ou bacterianas nessa coorte de pacientes com LMA ou SMD não impactou sobrevida global, porém ocorreram em frequências diferentes, dependeram da fase de tratamento. Um arsenal diagnóstico e terapêutico amplo é necessário para o suporte adequado das complicações infecciosas associadas a quimioterapias intensas.

340 INFECÇÃO POR PNEUMOCYSTIS JIROVECCI DURANTE MANUTENÇÃO QUIMIOTERÁPICA EM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: UMA CAUSA INESPERADA DE MORTALIDADE

Albuquerque VJR, Ghelfond GII, Ribeiro CDES, Bruniera FR, Lage LAPC, Pereira J, Rego EM, Rocha V

Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Infecção pulmonar por *P. jiroveccii* é complicação associada a imunossupressão grave, ocorre no contexto de neoplasias linfoproliferativas crônicas e transplante de medula óssea. **Objetivo:** Reportar um caso incomum de pneumocistose (PCP) que ocorreu na manutenção de leucemia promielocítica aguda (LPA), uma causa inesperada de mortalidade no contexto de neoplasias mieloides. **Relato de caso:** Paciente feminina, 24 anos, com diagnóstico de LPA em out/2018. Iniciou protocolo quimioterápico Pethema, atingiu remissão completa após indução. Sem intercorrências durante terapia de consolidação, procurou auxílio médico após o 2º ciclo de manutenção com baixas doses semanais de metotrexato e doses diárias de 6-mercaptopurina. Admitida no setor de urgência por febre. Hemograma de admissão com Hb 10,3 g-dL, 370 leucócitos e 24.000 plaquetas. Funções renal, hepática e eletrólitos normais e PCR elevada. Iniciou antibioticoterapia para neutropenia febril de baixo risco com amoxicilina-clavulanato e ciprofloxacino e oseltamivir. Culturas resultaram negativas, bem como pesquisa para influenza A H1N1. Mielograma demonstrou hipoplasia dos 3 setores medulares, com normomaturação, excluiu-se assim possível recaída da LPA. Durante a internação, evoluiu com desconforto respiratório, hipoxemia (PaO₂ 69 mmHg, SaO₂ 86%) e elevação de DHL (728 U-L). Tomografia computadorizada de tórax revelou infiltrado intersticial e padrão em vidro fosco em ambos os campos pulmonares, predominaram em terços médios e bases, sugeriram etiologia viral, bacteriana atípica ou por *P. jiroveccii*. Iniciada terapia com piperacilina-tazobactam, claritromicina e sulfametoxazol-trimetoprim, além de corticoterapia. Evoluiu com hipoxemia refratária e deterioração respiratória, foi submetida a IOT e broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia transbrônquica. Pesquisa direta de *P. jiroveccii* no LBA resultou positiva, pelo método de metamina de prata, confirmou o diagnóstico de PCP. Evoluiu com pioria clínica progressiva, infecção pulmonar secundária por *Klebsiella* produtora de carbapenemase e choque séptico refratário, resultou em óbito. **Discussão:** Doenças fúngicas são de extrema importância no contexto das doenças onco-hematológicas, apresentam altas taxas de mortalidade e afetam de forma direta a qualidade de vida dos pacientes. A relação entre LMA e pneumonia por *P. jiroveccii* ainda não é bem estabelecida na prática clínica, uma associação ainda menos vista é o acometimento da pneumocistose pulmonar (PCP) em pacientes com diagnóstico de LPA. No manejo da LPA, por se tratar da leucemia aguda com maiores taxas de cura, torna-se essenciais a prevenção e o tratamento efetivos de afecções clínicas secundárias potencialmente fatais, tais como sangramento e infecção. Apesar de ocorrer em diversas doenças onco-hematológicas, principalmente nas linfoproliferativas, são escassos na literatura médica estudos que traduzem a real associação entre LPA e PCP. A incidência, relevância clínica e o prognóstico dessa associação não são bem estabelecidos na prática hematológica, sua profilaxia ainda é questionável no contexto de leucemias mieloides. **Conclusão:** O presente relato nos leva a questionar a necessidade de profilaxia para PCP no tratamento de pacientes portadores de LMA, pois, embora rara, essa complicação encontra-se associada a elevadas taxas de mortalidade. Na ausência de profilaxia, deve-se atentar para a possibilidade de PCP, para que tratamento imediato seja instituído.

341 INFILTRAÇÃO ARTICULAR DE JOELHO POR CÉLULAS LEUCÊMICAS EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

Ribeiro AS, Nunes FCL, Silva JPMD, Portich JP, Rigo SR, Weber CS, Soares TB, Daudt LE, 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 aguda compreende um grupo de neoplasias hematológicas, caracterizadas por proliferação clonal de células pre-

cursoras hematopoéticas com reduzida capacidade de diferenciação para linhagens maduras, corrobora o acúmulo de blastos leucêmicos na medula óssea, no sangue periférico e, de forma mais incomum, em outros tecidos (a exemplo das articulações), com raríssimos casos descritos até o momento na literatura. **Objetivo:** Relatar o caso de infiltração por células leucêmicas, em articulação de joelho, em paciente portador de leucemia mieloide aguda (LMA) durante tratamento, bem como delinear sua evolução clínica. **Material e métodos:** Estudo descritivo baseado no relato de caso de um paciente adulto, masculino, portador de LMA, com dor e sinais flogísticos em joelho, que fazia tratamento quimioterápico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Relato de caso:** JGW, 67 anos, masculino, diagnosticado com LMA secundária a mielodisplasia (SMD), foi iniciada terapêutica com azacitidina combinada a pracinostat (ou placebo) em janeiro de 2019, conforme randomização em protocolo de estudo clínico aberto no HCPA – considerada ausência de performance status para quimioterapia de indução convencional (7 + 3). Paciente apresentava queixa de artralgia em ambos os joelhos havia 5 meses. Procurou a emergência por pioria progressiva do quadro algico, associado a edema e calor local, principalmente em joelho esquerdo. Na ocasião, optou-se por antibioticoterapia empírica com cefepime e vancomicina frente ao quadro estabelecido de neutropenia febril combinado à instabilidade hemodinâmica. Apresentava 7 g/dL de hemoglobina, 990 leucócitos totais, 130 neutrófilos e 23 mil plaquetas. Radiografia de joelho com presença de derrame articular bilateral. Submetido a punção, isolou-se *Staphylococcus epidermidis* em líquido sinovial, além de citológico com numerosas células atípicas, de aspecto blástico, sugestivas de infiltração leucêmica. Seguiu tratamento com cefepime guiado por cultura, completou 14 dias, evoluiu com controle infeccioso, conseqüente a sua melhora clínica e laboratorial. Posterior a internação e diante da sua exclusão do estudo clínico em decorrência da ausência de resposta hematológica, continuou terapia oncológica com etoposídeo, com controle parcial da doença e melhora da pancitopenia, com redução da necessidade transfusional. **Discussão e conclusão:** A artrite leucêmica é uma complicação bem estudada na população pediátrica, mas rara no adulto. Apesar disso, tanto leucemias agudas (LA) quanto crônicas podem causá-la. O seu registro é possível em qualquer momento da doença, desde o diagnóstico ao tratamento. Há relatos na literatura de pacientes que receberam o diagnóstico de LA, sobreposta a quadro prévio de artrite reumatoide. Em alguns indivíduos com SMD, viu-se infiltração leucêmica em joelhos, do tipo leucemia mielomonocítica crônica. A partir do caso descrito, com um envolvimento clínico extremamente raro, reforça-se a necessidade de fazer análise de líquido sinovial em pacientes com SMD/LMA, que cursam com artrite, com o objetivo, sobretudo, de diferenciação diagnóstica entre artrite séptica – comum em imunossupressos – e infiltração leucêmica, uma vez que tal conduta interfere diretamente na melhor escolha terapêutica, confere melhor qualidade de vida a essa população.

342 INFILTRAÇÃO RENAL AO DIAGNÓSTICO DE LLA: RELATO DE CASO

Serejo MN, Blunk SS, Miranda CCA, Cardoso MS, Brito FDN

Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

Relato de caso: Paciente feminina, 16 anos, branca, residente na e procedente cidade de São Paulo, sem comorbidades. Iniciou quadro de mal-estar inespecífico e dor em hipocôndrio esquerdo. Após permanência dos sintomas por 7 dias, procurou atendimento médico, foi feito hemograma que evidenciou leucocitose 104.300, foi transferida a hospital terciário para investigação e diagnóstico. No laboratório da admissão apresentava hemograma com 87% de blastos, hemoglobina de 11,4 g/dL, plaquetas de 21.000, creatinina 1,43 mg/dL, ácido úrico 3,6 mg/dL e PCR de 8,7. Ao exame físico observaram-se petéquias em membros inferiores e massa palpável em hipocôndrio esquerdo, que inicialmente foi associada à esplenomegalia. A imunofenotipagem de medula óssea demonstrou população de células positivas para CD10+, CD19, CD22, CD79a citoplasmático, CD34par, CD38+, HDL-DR e TdT, CD58 (forte) e IgM citoplasmático. Além disso, o cariótipo não resultou em anormalidade e o estudo da biologia molecular (BCR-ABL p210 e p190, E2A-PBX1 e MLL-AF4) foi negativo. Portanto, caso compatível com leucemia linfoblástica aguda (LLA) B comum, risco intermediário devido a leucometria inicial, conforme nosso protocolo de tratamento. Tomografias de tórax, abdome e pelve feitas antes do início da quimioterapia evidenciaram importante aumento do vo-

lume renal bilateral, à custa do parênquima renal, sem sinais de hidronefrose ou obstrução extrínseca, sugeriu doença de caráter infiltrativo, com demais sem alterações. Optou-se por iniciar protocolo BFM 2008; intratecais com citologia oncológica negativa. Durante internação evoluiu com melhora da função renal, manteve-se creatinina basal de 0,58 mg/dL. Ao exame físico não se palpavam mais visceromegalias, no D24 fez nova tomografia de abdome total, na qual foi documentada normalização do volume renal. A disfunção renal nas leucemias tem como principais causas hiperuricemia, toxicidade aos quimioterápicos, infecções, compressão extrínseca e infiltrações leucêmicas, é imprescindível o diagnóstico etiológico para o devido tratamento. **Discussão:** O rim é o órgão extramedular mais infiltrado por neoplasias hematológicas, podem ser encontradas em 60%-90% dos casos. Na LLA a infiltração renal é mais vista em casos avançados e está presente em torno de 3%-5% no diagnóstico. Apesar de a infiltração renal ser relativamente comum, apenas 1% dos casos altera função renal e são raros os que apresentam falência renal com necessidade de hemodiálise. A infiltração cortical está relacionada com a alteração de escórias nitrogenadas e geralmente apresenta-se com nefromegalia de caráter uniforme e bilateral. Existem opiniões divergentes sobre o prognóstico da LLA na presença de infiltração renal. Alguns estudos demonstram que não há alteração no prognóstico, já outros afirmam que está associada a uma menor sobrevida. No caso descrito observa-se que as características tomográficas sugerem fortemente aumento renal à custa de doença infiltrativa. **Conclusão:** Visto que houve melhora do padrão tomográfico com redução volumétrica significativa após quimioterapia, além de exclusão de outras causas de lesão renal como hiperuricemia, infecção e compressão extrínseca, pode-se inferir que a infiltração renal deu-se à custa de infiltração leucêmica, mesmo que não houvesse possibilidade da feitura de biópsia renal.

343 INIBIÇÃO DA ENZIMA METILTRANSFERASE EHMT1/EHMT2 INDUZ APOPTOSE EM LINHAGEM DE LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Silva-Carvalho AE^a, Alencar APD^a, Resende M^a, Rabello DDA^a, Nonino A^b, Araújo FS^a, Neves FAR^a

^a Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

^b Hospital de Base do Distrito Federal, Brasília, DF, Brasil

Introdução: EHMT1 e EHMT2 são duas enzimas metiltransferases que promovem a monometilação e dimetilação na lisina 9 da Histona 3. Essas enzimas encontram-se com expressão elevada em uma série de tumores e a desregulação dessas metiltransferases está associada tanto ao desenvolvimento como à progressão do câncer. **Objetivo:** Investigar se a modulação das enzimas EHMT1/EHMT2 poderia ter algum impacto na leucemia linfóide aguda (LLA). **Material e métodos:** Usamos UNC0646, uma molécula inibitória seletiva de EHMT1/EHMT2, e investigamos o seu efeito sobre a proliferação e viabilidade celular da linhagem Jurkat, por técnica de MTT. Em seguida, adotamos o IC50 e IC75 do inibidor e fizemos ensaio de morte celular por marcação de anexina/PI, através de citometria de fluxo. Posteriormente, investigamos por RT-PCR as bases moleculares que poderiam estar envolvidas nos desfechos observados. **Resultados:** Pelo ensaio de MTT detectamos que, de modo dose dependente, a inibição de EHMT1/EHMT2 diminuiu significativamente a viabilidade celular da linhagem Jurkat ($p < 0,0001$). Concordantemente, detectamos por citometria de fluxo que a inibição de EHMT1/EHMT2 promove apoptose da linhagem Jurkat (IC50; $p = 0,007$ e IC75; $p = 0,0006$). A apoptose da linhagem Jurkat foi acompanhada do aumento na expressão de BCL-2 ($p = 0,0002$), CASP2 ($p = 0,002$), P53 ($p = 0,006$), TP73 ($p < 0,0001$), BAX ($p = 0,001$) e MDM4 ($p = 0,01$). **Conclusão:** Esses resultados mostram claramente que a inibição de EHMT1/EHMT2 induz morte celular na LLA por modular a expressão de genes pro-apoptóticos e que essas enzimas metiltransferases podem ser alvos epigenéticos promissores para o tratamento da LLA.

344 INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA, RENAL E ENCEFALOPATIA SECUNDÁRIA A INTOXICAÇÃO POR PEGASPARAGINASE EM PACIENTE COM LLA: RELATO DE CASO

Negreiros ES, Roziq BOA, Rainho LT, Assis RP

Hospital de Amor Amazônia, Porto Velho, RO, Brasil

Objetivo: Relatar caso de um paciente com leucemia linfóide aguda (LLA) que evoluiu com insuficiência hepática após uso de pegasparginase.

Material e métodos: Análise retrospectiva de prontuário médico. **Relato de caso:** Masculino 54 anos, portador de LLA B comum, Philadelfia negativo, iniciada quimioterapia de indução com regime alemão BFM que inclui asparaginase. Após 2 semanas da pegasparginase, evoluiu com pioria progressiva da função hepática, bilirrubina direta (BD) de 11,11 mg/dL com pico máximo de 22,98 mg/dL após 32 dias. Em investigação sorológicas negativas, tomografia de abdome normal, suspensas medicações relacionadas à possível hepatotoxicidade aciclovir e fluconazol e também a quimioterapia. Mantida conduta expectante, suporte clínico e iniciado complexo vitamínico B diariamente por 25 dias. Apresentou também anúria com pioria da função renal, foi necessário fazer hemodiálise diariamente. Evoluiu com rebaixamento do nível de consciência. Tomografia de crânio evidenciou hematoma subdural agudo, mantida conduta expectante, foi necessária intubação orotraqueal. Apresentou pneumonia associada a ventilação mecânica com empiema, feitas drenagem de tórax e traqueostomia. Começou a apresentar melhora lenta e progressiva da função hepática após 43 dias da pegasparginase, com normalização de BD após 2 meses. Houve recuperação completa da função hepática, renal e neurológica, porém paciente não apresentou mais performance status para seguir quimioterapia intensiva devido a fragilidade, manteve ainda resposta com doença residual mínima DRM negativa após indução. Evoluiu após 30 dias da recuperação com acidente vascular encefálico hemorrágico e submetido a neurocirurgia descompressiva. **Discussão:** A pegasparginase, formulação de longa ação derivada da *Escherichia coli*, é um antineoplásico usado para tratamento de leucemia linfóide aguda (LLA). As células leucêmicas requerem asparagina exógena e esse quimioterápico hidrolisa a L-asparagina em amônia e ácido L-aspartico, leva à depleção de asparagina e consequentemente apoptose dos linfoblastos. A incidência de toxicidade hepática varia entre 30% a 60%, de acordo com o regime usado e com a dose da asparaginase. Hepatotoxicidade grau 3 e 4 ocorrem em menos de 5% dos pacientes. Tais efeitos adversos tendem a ocorrer após 2 a 3 semanas do início do tratamento. A fisiopatologia envolve o acúmulo de ácido graxo não oxidado que causa esteatose micro e macrovascular. O suporte clínico continua a ser o principal tratamento para a falência hepática secundária a asparaginase, não existe, medicações que atuem rapidamente na recuperação do dano hepático. Alguns relatos de suplementação vitamínica, N acetilcisteína, plasmaférese e carnitina são especulados, porém sabe-se que o único tratamento comprovado é a conduta expectante. O paciente estudado sobreviveu a uma complicação rara decorrente da asparaginase na maioria das vezes fatal. **Conclusão:** Asparaginase, um dos principais componentes da terapia para LLA, pode induzir elevação de transaminases e bilirrubina, entretanto falência hepática aguda é rara. O tratamento dá-se através de suporte clínico que inclui manejo das complicações.

345 INTERNAÇÕES E ÓBITOS POR LEUCEMIAS NA VI GERÊNCIA REGIONAL DE SAÚDE DE PERNAMBUCO, 2014 A 2018

Melo WES^{a,b}, Sousa SRGR^a, Arcoverde JHV^b, Mandú LCS^a, Farias SB^a, Carvalho MA^a, Ferreira IAS^a, Souza RG^a, Bispo APA^a, Rodrigues RMS^a

^a VI Gerência Regional de Saúde de Pernambuco, Arcoverde, PE, Brasil

^b Escola Superior de Saúde de Arcoverde (ESSA), Arcoverde, PE, Brasil

Introdução: A leucemia é um tipo de câncer maligno que tem como principal característica o acúmulo de células jovens (blásticas) anormais na medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais. É uma doença dos glóbulos brancos (leucócitos), que na maioria das vezes tem origem desconhecida. **Objetivo:** Descrever os casos de internamento e óbito por leucemias na VI Região de Saúde de Pernambuco, de 2014 a 2018. **Metodologia:** Estudo descritivo, a partir de dados secundários do sistema de informações hospitalares. A população do estudo foi composta por pacientes internados com diagnóstico de leucemia, residentes em municípios da VI Regional de Saúde do Estado de Pernambuco (VI Geres). Para coleta e análise dos dados, usaram-se os programas TabWin e Excel, a partir dos quais foram construídos tabelas e gráficos. **Resultados:** Durante o período analisado, Pernambuco registrou 555 episódios de internamentos por leucemia, a maioria crianças de um a 14 anos com o sexo masculino predominante. A média de permanência no internamento foi de 7,8 dias, com custo médio de R\$ 4.553,08 e valor total gasto de R\$

2.526.961,73. Ocorreram 17 óbitos no intervalo, perfizeram uma taxa de mortalidade de 3,06, a maioria deles na faixa de um a 9 anos. O sexo masculino obteve um número superior de óbitos, 11 casos. Observou-se que a partir de 2016 o número de mortes tem diminuído, chegou a dois registros em 2018. **Discussão:** O Brasil registrou 172.110 internamentos na série analisada. Por região, o Sudeste despontou com o maior número de casos, com 70.849, possivelmente associado ao volume populacional. O Nordeste figurou como a segunda região, com 45.016 (Pernambuco somou 11.470 casos de internações e a Bahia, 9.221). Por região, a I Geres, com sede em Recife, somou 5.372, maior número de internações. Pan et al. (2011), em estudo que analisou as internações por neoplasias na regional de Ribeirão Preto (SP). Das 7.234 internações registradas, 6.905 foram em maiores de um ano e menores de 18, fato concordante com o presente estudo. Naquele estudo, a média de dias de permanência foi de 6,4 dias, também concordante com este estudo. **Conclusão:** O câncer tem aumentado sua participação nas doenças crônicas não transmissíveis e se tornou um grande problema de saúde pública, tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Conhecer o perfil dos casos e medir o impacto dos gastos e óbitos é imprescindível para que a gestão do Sistema Único de Saúde possa desenvolver melhores estratégias de gastos, com foco na promoção da saúde e na recuperação dos doentes.

346 INVESTIGAÇÃO DO EFEITO APOPTÓTICO E AUTOFÁGICO DA CURCUMINA EM CÉLULAS LEUCÊMICAS HUMANAS

Coeelho HA, Prax MCA, Ferro KPV, Santos I, Saad STO

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

Introdução: A curcumina, extraída do açafrão-da-terra – planta de extrema relevância fitoterápica –, tem sido amplamente pesquisada, já são descritos efeitos positivos na redução do desenvolvimento de tumores sólidos, principalmente. A leucemia mieloide aguda é um processo hematológico agressivo, seu desenvolvimento e sua progressão envolvem a desregulação do processo de apoptose celular e o acúmulo de precursores mielóides na medula óssea. **Objetivo:** Estudar os efeitos da curcumina *in vitro*, bem como em modelo xenográfico de camundongos NOD/SCID para as linhagens celulares HL60 e U937, a fim de descrever as vias ativadas no processo de morte celular. **Métodos:** Ensaios funcionais *in vitro* foram feitos com as linhagens celulares U937 e HL60 a fim de avaliar a atuação da curcumina em relação à viabilidade celular, apoptose, ciclo celular, produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e autofagia, foram avaliadas por citometria de fluxo e por expressão proteica via *Western Blot*. Um ensaio xenográfico com tumor subcutâneo de U937 em camundongos NOD/SCID tratados intraperitonealmente com curcumina também foi feito a fim de determinar sua eficiência *in vivo*.

Resultados: Ambas as linhagens celulares, U937 e HL60, apresentam redução da viabilidade celular e aumento da apoptose dose-dependente de curcumina. Por citometria de fluxo, a curcumina também apresentou eficiência no processo de autofagia (marcador: laranja de acridina), liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) e de nitrogênio (ERNs), configurou a droga como um composto pró-oxidante nas doses e nos tempos avaliados. A despeito do ciclo celular, a curcumina prende as células U937 e HL60 em G2, importante no processo de morte celular. Por *Western Blot*, para a linhagem U937, há um aumento da expressão das proteínas pró-apoptóticas BAX e BIM. Os ensaios *in vivo* evidenciaram que a curcumina inibe o crescimento tumoral para a linhagem testada, U937. O grupo tratado (dose de curcumina: 100 mg/kg de peso corporal, intraperitoneal, em dias alternados) apresentou uma redução tumoral de 43,7% comparado ao grupo controle. Por *Western Blot*, verifica-se um aumento da expressão de BAX no grupo tratado em comparação ao grupo controle.

Discussão: Os resultados corroboram resultados previamente descritos pela literatura, confirmam que, além do potencial antineoplásico para tumores sólidos, a curcumina tem potencial no tratamento de neoplasias derivadas de linhagens hematopoéticas. **Conclusão:** A curcumina nas doses e nos tempos testados indica capacidade de induzir apoptose e autofagia. Portanto, esses dados sinalam que a curcumina poderia contribuir como coadjuvante nas terapias convencionais que apresentam quimioresistência, entre outros motivos por apresentar essas vias desreguladas.

347 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T PRECURSORAS PRECOCE: UM RELATO DE CASO

Silva DJ, Silva BGPP, Pereira GC, Salenave MF, Martins MMC, Stocco DC, Souza GCO, Andrade MLL, Garibaldi PMM, Pontes LLF

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras precoce (ETP-ALL) é uma neoplasia maligna de células T imaturas provenientes da medula óssea e deslocadas para o timo. É uma neoplasia rara encontrada em crianças e adultos, corresponde a aproximadamente 10%-13% dos casos de LLA-T na infância e a 5%-10% dos casos de LLA-T no adulto. O diagnóstico de ETP-ALL é baseado no imunofenótipo das células leucêmicas, que expressam predominantemente CD3 de citoplasma e CD7, associado à ausência de expressão do CD8 e CD1a e um ou mais marcadores mielóides e/ou de células progenitoras, como CD34, KIT (CD117), HLA-DR, CD13, CD33, CD11b e CD65. **Relato de caso:** LTSFM, sexo feminino, 24 anos, com achado de neutropenia leve e anemia durante a gestação. Essa foi interrompida na 30ª semana devido ao quadro de pré-eclâmpsia. Durante puerpério, evoluiu com pioria das contagens hematómicas (Hb 4,0 g/dL, neutrófilos 300 10³/μL, plaquetas 104 10³/μL) e achado de 85% de blastos em sangue periférico. Feito mielograma, que revelou 97% de células blásticas, mieloperoxidase negativa, cujo imunofenótipo revelou expressão de CD3c, CD7, CD13, CD33 e CD117, foi então diagnosticada com leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras precoce. Foi submetida à indução de remissão com o esquema HyperCVAD (bloco A e bloco B), porém mielograma no D+21 revelou 85% de blastos, que caracterizaram doença primariamente refratária. Paciente foi então submetida a dois ciclos de FLAG-IDA, com remissão morfológica documentada após ambos, 4% e 2% de blastos na medula óssea, respectivamente, e levada para transplante de medula óssea (TMO) alogênico aparentado HLA-idêntico, iso-grupo ABO. Durante o TMO, apresentou infecção por citomegalovírus, foi tratada com ganciclovir do D+1 ao D+20. Associado a isso, no D+10, foi documentada infecção de corrente sanguínea por *Enterococcus faecium*, foi iniciado esquema antibiótico de largo espectro (meropenem, vancomicina, gentamicina e daptomicina). No D+23 do TMO alogênico apresentou novo pico febril, rebaixamento do nível de consciência e hipotensão refratária à expansão volêmica e ao uso de drogas vasoativas, evoluiu a óbito por provável choque séptico. **Discussão:** De acordo com o perfil imunofenotípico, expressão de CD1a e sCD3, as leucemias linfoblásticas agudas T podem ser subclassificadas em precoce (CD1a-, sCD3-), tímica (CD1a+, sCD3-) ou madura (CD1a-, sCD3+). A leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras precoce (ETP-ALL) constitui um subtipo de alto risco entre as leucemias linfoblásticas agudas do adulto. Na maior série de casos publicada, a taxa de remissão completa ou remissão completa com recuperação incompleta de plaquetas em paciente com ETP-ALL foi significativamente menor do que em paciente não ETP-ALL. Além disso, para aqueles pacientes com imunofenótipo de células T precursoras precoce, a sobrevida global foi menor quando comparados aos estágios mais maduros de LLA-T. **Conclusão:** Frente ao pior prognóstico dos pacientes com o subgrupo de leucemia linfoblástica aguda de células T precursoras precoce (ETP-ALL) – as maiores séries de caso apontam menor sobrevida global, menores taxas de remissão completa, menores taxas de DRM no fim da indução e maiores taxas de recidiva em 10 anos –, novas estratégias de tratamento são necessárias para melhorar os resultados nesse subgrupo de pacientes.

348 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA PRÉ-B COM TRANSLOCAÇÃO (14;20)(Q32;Q13.1): UM RELATO DE CASO

Moura HC^a, Silva ACV^a, Aroucha AQSM^a, Moura MCN^a, Santos IMF^a, Junior VRS^b, Costa MFH^a, Lopes ACC^a

^a Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

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

Objetivo: Relatar caso clínico de paciente portadora de leucemia linfoblástica aguda pré-B com translocação (14;20)(q32;q13.1) no serviço de hematologia de um hospital universitário do Nordeste. **Material e métodos:** Revisão de prontuário. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 24 anos, admitida para investigação de bicitopenia durante avaliação de história de febre por 7 dias sem identificação de foco infecio-

so. Não apresentava comorbidades ou antecedentes de patologias. No exame físico, estava hipocorada, febril, não apresentava organomegalia ou linfonodomegalias. O exame neurológico era normal. Inicialmente, ao hemograma, anemia normocítica e normocrômica (Hb 6,5 g/dL) e neutropenia ($< 0,5 \times 10^9/L$). O painel bioquímico evidenciou níveis de desidrogenase lática (LDH) elevados e culturas negativas. A citometria de fluxo de sangue periférico identificou 93% de blastos positivos para CD19, CD 45, CD 79a, TdT, CD81, CD58, CD10, IgM e CD22, compatíveis com leucemia linfoblástica aguda pré-B (LLA pré-B). O mielograma evidenciou uma medula óssea hipocelular com infiltração de 96% de linfoblastos. A pesquisa para BCR-ABL1 foi negativa e a análise citogenética revelou cariótipo com translocação t(14;20)(q32;q13.1) em 10 de 20 metafases. O estudo do líquido celaforraquidiano não constatou blastos leucêmicos. A paciente foi tratada com esquema Hyper-CVAD e quimioterapia intratecal com total de 6 ciclos. A resposta inicial foi avaliada com mielograma e biópsia de medula óssea e a paciente alcançou remissão completa. A pesquisa de doença residual mínima (DRM) foi negativa. A paciente tinha irmão doador de medula óssea HLA-haploidentico e foi encaminhada para o serviço de transplante de medula óssea. **Discussão:** LLA é a neoplasia mais comum na infância. Os tratamentos promovem uma sobrevida livre de doença em 5 anos que supera 85% (pacientes de um a 21 anos). Apesar de menos comum em adultos, os desfechos de tratamento são significativamente inferiores. Essa relação entre idade e os piores desfechos não está elucidada por completo, mas sabe-se de redução da prevalência de alterações genéticas associada a resultados mais favoráveis. Por isso, é importante compreender e definir as bases genéticas da LLA que contribuem para a leucemogênese, prever desfechos desfavoráveis ou que possam conferir resistência a agentes específicos. Existem 2 tipos relevantes de alterações cromossômicas: aneuploidia e rearranjos cromossômicos. Hiperploídias com mais de 50 cromossomos são encontradas em 30% dos casos de LLA pré-B na infância e é comum o envolvimento do ganho de cromossomos 4, 10, 14, 17 e 21. Hipoploídias com menos de 44 cromossomos são menos frequentes e são relacionadas a piores resultados. Os rearranjos mais observados em LLA-B são: t(12;21) (p13;q22), que resultam na expressão da fusão ETV6-RUNX1 (TEL-AML1); t(1;19) (q23;p13), que gera fusão TCF3; t(9;22) (q34;q11.2) cromossomo Philadelphia e fusão BCR-ABL1; e rearranjos MLL no 11q23. Os MLL e BCR-ABL1 positivos têm maior risco de falha ao tratamento. A presença de fusão ETV6-RUNX1 e hiperploídias tem associação com desfechos melhores. Feita pesquisa sobre relevância de translocação de paciente do caso citado e encontrado registro de 3 casos da translocação t(14;20) (q32;q13.1). **Conclusão:** Os estudos de alterações genética são relevantes para hematologia contribuir diretamente para o diagnóstico mais preciso de LLA, um monitoramento mais efetivo de doença residual e terapias-alvo direcionadas.

349 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA NO ESTADO DA BAHIA – EXPERIÊNCIA DE 5 ANOS DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA DIAGNÓSTICO

Santos MM, Santos AS, Santos HHM, Santos LS, Nascimento RJM

Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil

Introdução: A leucemia aguda (LA) pode ser de origem da linhagem linfóide, leucemia linfóide aguda (LLA) ou mielóide, leucemia mielóide aguda (LMA). Na infância, predomina a LLA (85% dos casos) e no adulto a LMA corresponde a 80% dos casos. A LLA pode originar-se da linhagem de linfócitos B ou T, a primeira é muito mais frequente. Diferentemente das linfoproliferações de tipo crônico, a LLA tem evolução clínica rápida. A imunofenotipagem por citometria de fluxo é a técnica mais usada para determinação da linhagem celular da leucemia. A distinção entre células patológicas e células normais é baseada nos padrões fenotípicos que diferenciam essas populações. Essas células, frequentemente, têm fenótipos aberrantes, misturam antígenos de linhagens celulares mieloides/linfóides, que traduzem as anormalidades genéticas dessas células. **Objetivo:** Caracterizar o perfil das leucemias linfóides agudas dos pacientes avaliados em um centro de referência diagnóstico no estado da Bahia. **Metodologia:** Estudo descritivo, retrospectivo, de dados obtidos em um serviço de diagnóstico do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia de 2014 até 2018. Os dados foram obtidos a partir da análise de laudos e registros dos exames feitos pela técnica de imunofenotipagem por citometria de fluxo. A população de estudo incluiu indivíduos de todas as idades e am-

bos os sexos, que fizeram o exame de imunofenotipagem no laboratório referência da Universidade Federal da Bahia. Variáveis estudadas: sexo, idade ao diagnóstico, dados clínicos, leucometria, porcentagem de blastos, marcadores aberrantes. **Resultados e discussão:** Foram avaliados 340 novos casos de leucemia linfóide aguda de 2014 a 2018, 277 (81%) LLA-B e 63 (19%) LLA-T. A proporção de LLA-T foi mais de três vezes superior ao encontrado por Gomez et al. no México, porém semelhante à encontrada por Pombo-de-Oliveira et al. no Brasil. O pico de incidência ocorreu de 2 a 5 anos, concordando com o que já foi reportado. A média de idade foi de 9 anos. Não foi encontrada diferença entre os gêneros nas LLA-B. Em contraste observamos uma incidência (78% dos casos) maior em indivíduos do sexo masculino nas LLA-T ratio de M:F - 3,5:1, Rego et al. relataram um ratio de 4.2:1 para as LLA-T. Os valores de leucócitos encontrados variaram de 1.400 até 1.300.000 células/mm³. Nas LLA-B a leucometria média das amostras de medula óssea foi menor do que a média no sangue periférico, provavelmente pelo fato de que o sangue periférico é o material de escolha pelo médico requisitante em casos de leucocitose. O CD13 apresentou positividade em 20,6% dos casos de LLA B e 15,8% nas LLA T, o CD33 foi positivo apenas em 10,5% das LLA B e 9,5% nas LLA T. O CD66c apresentou positividade em 38,8% dos casos das LLA B, concordando com o observado por Kiyokawa et al. O CD66c parece ser o marcador aberrante mais expresso nas LLA B. No nosso estudo encontramos o percentual de positividade de CD13 maior do que o CD33, diferentemente do que foi relatado por Kiyokawa et al. **Conclusão:** Neste estudo, documentamos o perfil de 340 novos casos de LLA da Bahia. A distribuição etária e de gênero das LLAs foi semelhante à encontrado na literatura. O CD66c foi o marcador aberrante mais frequente nas LLA B, seguido pelo CD13 e CD33.

350 LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA RECAÍDA E REFRAATÁRIA EVOLVENDO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Nunes CSA, Schweitzer GGZ, Scarlati JS, Valença LS, Silva LA, Tavares LRS

Fundação Técnico Educacional Souza Marques, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Conceituação e discussão a respeito da leucemia linfóide aguda, o tipo mais comum de câncer infantil, principalmente em menores de 15 anos, e ressaltar as opções terapêuticas. **Material e métodos:** Fez-se uma revisão sistemática de literatura com a base de dados da biblioteca virtual SciELO, com um espaço amostral de 1990 a 2009. Foram questionados e analisados diversos dados, entre eles idade, principais sintomas e sinais, leucometria, imunofenótipo e grupo de risco ao diagnóstico, taxas de remissão e recaída, óbito e sobrevida global, local de recaída e fatores de risco para sobrevivência. Tais dados foram tratados de forma comparativa. **Resultados:** Os principais sinais clínicos e sintomas observados foram febre, hepatomegalia, adenomegalia, esplenomegalia, sangramento, queixas músculo-esqueléticas, alargamento do mediastino e infiltração do sistema nervoso central, principalmente. Os valores referentes a remissão e recaída devem ser ressaltados, visto que 20% a 30% dos pacientes apresentam recaída, principalmente nos primeiros cinco anos após o tratamento. A expectativa de sobrevida livre de doença, por sua vez, ainda varia entre 35% a 60%. Já a sobrevida global para menores de 10 anos encontrada neste estudo foi de 73%, enquanto para os que apresentavam faixa etária superior foi de 49. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH), entre as opções terapêuticas estudadas, ainda é a melhor opção conhecida, apresenta maior sobrevida global e sobrevida livre de recaída. Entretanto, o percentual de pacientes que apresentam doadores compatíveis é de cerca de 30% e foi observada alta mortalidade pós-transplante. Opção ao transplante é a irradiação corporal total, uma vez que melhora a sobrevida livre de leucemia e apresenta menor mortalidade relacionada ao procedimento. No Brasil, os resultados encontrados foram piores se comparados aos dos países desenvolvidos e a justificativa atribuída foi a má distribuição dos serviços quimioterápicos. **Discussão:** Houve resultados positivos na sobrevida dos pacientes transplantados quando o diagnóstico de LLA foi feito de forma precoce. Em uma comparação entre os estudos, observou-se que o transplante é a melhor opção terapêutica disponível, visto que apresentou maior sobrevida global e sobrevida livre de recaída. Apesar disso, ele é indicado em casos de alto risco, pois pode estar interligados ao desenvolvimento de doença do enxerto contra hospedeiro. Em casos de melhor prognóstico, o tratamento com irradiação corporal total tem sido bem feito. A mortalidade relacionada ao transplante foi semelhante

à apresentada pela literatura e sofreu influência de fatores conhecidos previamente, como tipo de doador, presença de incompatibilidade no HLA, fonte de células já usadas e status de doença. No Brasil, entretanto, outros problemas foram abordados, tais como a precariedade no estadiamento do câncer e a falta de tratamento quimioterápico em algumas cidades. **Conclusão:** O trabalho busca mostrar a importância de estudar a leucemia linfóide aguda, tal como a essencialidade do diagnóstico precoce, aponta as dificuldades encontradas no Brasil para que ocorra redução dos valores de recaída e as melhores opções de tratamento até o momento, ressaltando as lacunas ainda existentes e a necessidade de mais pesquisas sobre o assunto.

351 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM ACOMETIMENTO EXTRAMEDULAR

Rabelo ATS, Costa FV, Sá L, Sousa BC, Resende AJP, Silveira MP, Camargo FS, Silva DE, Vasconcelos CP

Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVAS), Pouso Alegre, MG, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de leucemia mieloide aguda com maturação (LMA M2), associado a acometimento extramedular: sarcoma granulocítico em palato com formação expansiva em seio maxilar esquerdo, evoluiu com boa resposta ao tratamento quimioterápico, radioterápico e transplante de medula óssea alogênico. **Material e métodos:** Paciente feminina, 17 anos, iniciou com história de lesões puntiformes hiperemias pelo corpo, evoluiu com lesão expansiva de crescimento rápido em palato à esquerda, associado a cansaço e perda ponderal. Enquanto aguardava resultado de biópsia de lesão em palato, evoluiu com fraqueza intensa, foram feitos exames laboratoriais e encontraram-se anemia, leucocitose de 28.000 à custas de blasto e plaquetopenia de 10.000/m³. Apresentava cansaço, dor em membros inferiores e perda ponderal nesse período. Feito estudo de medula óssea que evidenciou através de mielograma e imunofenotipagem tratar-se de leucemia mieloide aguda com maturação (FAB: LMA M2). Citogenética da medula óssea: t(8; 21) (q22; q22) [18]. Tomografia de seios da face: formação expansiva em seio maxilar esquerdo determinava invasão local de estruturas adjacentes. A biópsia de lesão confirmou diagnóstico de sarcoma granulocítico. Recebeu tratamento quimioterápico de indução com idarrubicina e citarabina no modelo 3 + 7 e 4 ciclos de consolidação com citarabina em altas doses, quimioterapia intratecal profilática (líquor negativo para células neoplásicas), associado a radioterapia local. Apresentou remissão completa da doença e foi submetida a transplante de medula óssea alogênico 10/10 não aparentado. **Resultados:** O mielograma após a indução comprovou remissão hematológica e imunofenotipagem confirmou doença residual mínima (DRM) negativa. Recebeu radioterapia concomitante com o tratamento sistêmico, além de profilaxias intratecal com quimioterapia esquema MADIT. Apresentou remissão completa da doença, foi encaminhada para transplante de medula óssea (TMO) alogênico não aparentado 100% compatível. Atualmente encontra-se no D+90, em remissão completa da doença. **Discussão:** A leucemia mieloide aguda é uma neoplasia na qual ocorre proliferação anormal de células progenitoras da linhagem mieloide dentro da medula óssea. A determinação de fatores prognósticos na LMA é essencial, pois permite a estratificação dos doentes em grupos de risco (baixo, médio e alto risco), impacta as opções terapêuticas. O sarcoma granulocítico é um raro tumor sólido extramedular, constituído por células precursoras de granulócitos, que pode acometer qualquer parte do corpo. Neste relato, trata-se de paciente jovem com diagnóstico de LMA que, apesar de citogenética favorável, apresentava doença agressiva com acometimento extramedular e foi tratada com esquema de quimioterapia intensiva, radioterapia e consolidação com transplante alogênico. **Conclusão:** Relatamos um caso de leucemia mieloide aguda agressiva, com sarcoma granulocítico em face, estratificada em alto risco, recebeu tratamento intensivo e transplante de medula óssea alogênico, com sucesso.

352 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM RECAÍDA ISOLADA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL APÓS TRANSPLANTE HAPLOIDÊNTICO DE MEDULA ÓSSEA

Guimarães L, Turon KPU, Pimenta G, Portugal RD

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Existe pouca informação sobre o comprometimento do SNC associado à LMA. Estima-se que esse evento possa ser observado

em menos de 5% dos casos. O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é um dos tratamentos mais eficazes para LMA e considerado o tratamento de escolha para as recidivas no SNC. Entretanto, a recaída isolada no SNC após o transplante alogênico é incomum. **Objetivo:** Relatar um caso de LMA com invasão do SNC. **Material e métodos:** Relato de caso de paciente após avaliação de prontuário. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 52 anos, com queixa inicial de astenia, dor torácica e dispneia aos esforços, cujo hemograma feito na emergência revelou anemia, trombocitopenia e hiperleucocitose. Após investigação que incluiu avaliação do de sangue periférico e medula óssea com imunofenotipagem, análise citogenética e biologia molecular, foi feito o diagnóstico de LMA (CD13+, CD34+, CD117+, CD123+, CD10+, HLA-DR+) com BCR-ABL positivo (Nestéd - isoforma b3a2 e b2a2). O tratamento inicial foi imatinibe associado à indução com esquema 7+3, reindução com esquema 5+2 (infiltração medular no D14) e a doença foi considerada refratária. Na sequência usamos tratamento com esquema FLAG + antraciclina para obter a remissão completa (RC). Após 3 intensificações com altas doses de citarabina, foi feito o transplante haploidêntico de medula óssea (dezembro de 2017). Em agosto de 2018, o paciente apresentou quadro de cefaleia, náuseas e vômitos em jato, foi feito o diagnóstico de leucemia mieloide aguda com recaída isolada em sistema nervoso central, através de punção lombar com líquor infiltrado por células, cuja imunofenotipagem evidenciou infiltração por células imaturas de linhagem mieloide CD34+, CD117neg e CD45 de fraca expressão. Iniciamos o tratamento com metotrexato e citarabina por via intratecal com falha e evolução para óbito. **Discussão:** A recidiva extramedular da LMA representa um padrão significativo de recaída, o SNC é um local possível. Uma combinação de terapia sistêmica e direcionada ao SNC deve ser considerada e o transplante de medula o tratamento de escolha. Entretanto, o prognóstico para pacientes que desenvolvem recidiva no SNC após o transplante e o melhor tratamento para esses casos não são claros, especialmente na era atual de novos agentes para tratamento dessa leucemia. **Conclusão:** Relatamos a ocorrência de leucemia mieloide aguda com recaída isolada no sistema nervoso central. O reconhecimento dessa possibilidade é de suma importância para um tratamento específico.

353 LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RELACIONADA A TRATAMENTO (T-AML) COM T(8;16)

Bonichenha JZ, Lopes LM, Santana FCMP, Pimenta G, Dias MSS, Portugal RD

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia maligna em que translocações recorrentes são observadas frequentemente. Nos casos que cursam com coagulação intravascular disseminada (CIVD), o diagnóstico de leucemia promielocítica aguda com PML/RARA (APL) deve ser fortemente considerado. Entretanto, a apresentação da LMA com t(8;16) frequentemente mimetiza a APL. **Objetivo:** Caracterizar e descrever um caso de t-AML com t(8;16). **Material e métodos:** Relato de caso do HUCFF/UFRJ com revisão do prontuário e literatura. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 58 anos, apresentava quadro de dor na região cervical e múltiplos hematomas em membros superiores e tronco. Havia histórico anterior de neoplasia de mama tratada com quadrantectomia, radioterapia e quimioterapia (incluiu doxorubicina), havia três anos. No diagnóstico, o hemograma mostrava leucócitos = 8.300/mm³, anemia (hemoglobina = 6,4 g/dL e hematócrito = 19%), trombocitopenia = 18.000/mm³. Apresentava também elevação da LDH = 1.996 U/L (esperado < 271 U/L) e hipofibrinogenemia = 68 mg/dL (esperado > 150 mg/dL). Com a suspeita clínica inicial de APL, iniciamos o tratamento com ácido all-trans-retinoico. A citometria de fluxo identificou blastos com positividade para CD4, CD13, CD33, CD38, CD64, CD56, CD123, MPO e HLA-DR. Não houve expressão de CD34 e CD117. No cariótipo documentamos 24 metáfases com 47,XX,t(8;16)(p11;p13),+mar[8]/46,XX[16]. O tratamento definitivo, que levou à remissão completa, foi feito com citarabina em infusão contínua e mitoxantrona (7+3). Até o momento fizemos dois ciclos de consolidação com citarabina 3 g/m² (6 doses) e programamos transplante alogênico de medula óssea. **Discussão:** Relatamos uma apresentação incomum de LMA relacionada ao tratamento (t-AML), com CIVD e a translocação característica t(8;16). Apesar de essa leucemia não ser classificada separadamente na atual classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO, 2016), merece destaque pela apresentação clínica similar à

APL. Entretanto, o prognóstico é adverso, com curta sobrevida livre de eventos, quando comparada a outros subtipos de LMA. **Conclusão:** Nossos dados sugerem que a LMA com t(8;16) merece destaque como uma entidade distinta.

354 LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA APÓS TERAPIA DE CÂNCER SÓLIDO EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA REGIÃO AMAZÔNICA

Muccini SR^a, Silva PC^a, Nascimento DMD^b, Rodrigues ALM^b, Carneiro TX^{b,c}, Azevedo MC^a

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

^b Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

^c Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda relacionada à terapia (LMA-t) representa um grupo diverso de neoplasias mieloides que se desenvolvem em indivíduos submetidos ao contato amplo com agentes citotóxicos ou à radiação, como nos casos de tratamento para neoplasias sólidas prévias. **Objetivo:** Relatar o diagnóstico incomum do subtipo leucemia promielocítica aguda (LPA), secundária à terapia, nos pacientes adultos do Serviço de Hematologia do Hospital Ophir Loyola (Belém, Pará, Brasil) entre 2014 e 2018. **Material e métodos:** Fez-se a coleta de dados, verificaram-se mielograma, imunofenotipagem, coagulograma, cariótipo e FISH, presentes nos prontuários de pacientes adultos diagnosticados com LMA no Hospital Ophir Loyola (HOL) entre 2014 e 2018, conforme a documentação disponível no Departamento de Arquivo Médico e Estatístico (DAME). **Resultados:** Entre os pacientes analisados no período estabelecido, 232 foram diagnosticados com LMA, 16 apresentavam o subtipo LPA. Entre esses, verificou-se que 2 desenvolveram a doença após anos de tratamento para neoplasias sólidas – câncer de mama e câncer de colo uterino, respectivamente. Ou seja, observou-se que, em nossa amostra, 12,5% das LPA apresentavam associação com terapia, representavam 0,86% de nossos pacientes com LMA em geral. Por terem sido feitas em outros serviços, não tivemos acesso às terapias usadas no tratamento das neoplasias sólidas relatadas. **Discussão:** A radioterapia e os diversos agentes quimioterápicos podem ter efeitos colaterais graves em longo prazo que incluem o espectro da LMA e síndromes mielodisplásicas (SMD). A LPA é um dos subtipos de LMA que raramente podem surgir a partir da terapia para neoplasias sólidas, não deve assim ser assumida automaticamente como uma doença de novo, embora não se saiba se há diferença em termos prognósticos associados diretamente à doença. **Conclusão:** O presente estudo demonstra a baixa prevalência de LPA associada à terapia nos pacientes atendidos em um hospital de referência da região amazônica e adiciona a necessidade de avaliação adicional da predisposição a LMA-t, de todos os subtipos, nos pacientes submetidos a tratamentos quimio e radioterápicos para neoplasias sólidas.

355 MALÁRIA VIVAX ASSOCIADA A LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA E SÍNDROME DE DIFERENCIAÇÃO PRECOCE: RELATO DE CASO

Negreiros ES, Santin LG, Mafra TB, Gama DV, Negreiros FJ

Hospital de Amor Amazônia, Porto Velho, RO, Brasil

Objetivo: Relatar caso de malária vivax concomitante a leucemia promielocítica aguda LPA que causou dificuldade diagnóstica. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de prontuário médico. **Relato de caso:** NP, 55 anos, procedente da zona rural de RO, com síndrome febril aguda. Diagnosticada malária vivax e anemia, iniciadas cloroquina e primaquina, porém não finalizou o tratamento por pioria clínica. Após 7 dias reiniciou com febre, equimoses, pioria da anemia (hb 6 g/dL), plaquetopenia ($16.000/\text{mm}^3$) e leucocitose ($60.000/\text{mm}^3$), alteração leve do coágulo e p. vivax ainda presente. Sangue periférico, com parada da maturação celular e predomínio quase absoluto de promielócitos, alguns anômalos e metamielócitos. Estabelecido diagnóstico diferencial entre malária grave associado à (CIVD) coagulação intravascular disseminada e malária associada à LPA. Investigação de LPA, reinstituído tratamento para malária. Evoluiu com pioria clínica e laboratorial (leucócitos $129.000/\text{mm}^3$, plaquetas $25.000/\text{mm}^3$, INR:1.9, TTPA:57), transferido ao Hospital de Amor da Amazônia e instituído tratamento empírico para LPA, com ácido transretinoico ATRA, profilaxia para síndrome de diferenciação SD devido à leucocitose, transfusões e mantida cloro-

quina. Um dia após início do ATRA evoluiu com confusão mental, TC de crânio normal, encaminhado a UTI. Dois dias após o início do ATRA, o diagnóstico de LPA foi confirmado e adicionado antracíclico contínuo. Evoluiu com desconforto respiratório e foi feito o tratamento para as seguintes suspeitas: lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão TRALI, instituído ventilação mecânica, SD precoce aumento da dexametasona para 10 mg 12/12 h e pioria infecciosa ampliado antibióticos. Evoluiu com insuficiência renal aguda e hemodiálise com suspensão do ATRA. O ATRA foi reiniciado 3 dias após melhoria clínica parcial renal e pulmonar, apresentou nova pioria com instabilidade hemodinâmica e óbito. **Discussão:** A LPA é um subtipo de leucemia mieloide aguda com biologia e características clínica distintas, altamente curável. Está relacionada a coagulopatia e distúrbios hemorrágicos, devido a hiperfibrinólise, proteólise e CIVD e menos comumente trombose, considerada uma emergência médica. Associada a translocação recíproca t(15;17), que gera um transcrito de fusão que une o PML-RARA. Após a introdução do ATRA pode ocorrer SD secundária à liberação de citocinas inflamatórias vasoativas após a maturação dos promielócitos, causa extravasamento capilar, febre, edema, rash, hipotensão, insuficiência respiratória e insuficiência renal. A malária é uma doença febril aguda, endêmica na região Norte, pode associar-se a anemia grave e em casos mais complicados distúrbios da coagulação e CIVD. No caso descrito, as manifestações clínicas de ambas as doenças são muito similares, visto que a malária em sua forma grave pode causar CIVD e parada da maturação celular, diagnóstico diferencial de LPA, fator confundidor para diagnóstico e tratamento precoce da doença. Este caso demonstra a importância da suspeição diagnóstica e do tratamento imediato de LPA frente a sua suspeita. A SD pode ter relação com a leucocitose intensa e o tratamento inicial com ATRA sem o antracíclico. Suas manifestações podem confundir-se com infecção, insuficiência cardíaca e pericardite. **Conclusão:** LPA é uma emergência médica e o seu tratamento deve ser instituído frente à suspeita clínica da doença. No caso apresentado, a malária foi fator confundidor no diagnóstico e manejo da LPA.

356 MASTOCITOSE SISTÊMICA ASSOCIADA A LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RUNX1-RUNX1T1 E MUTAÇÃO KIT D816V – CONSIDERAÇÕES SOBRE DIAGNÓSTICO, PROGNÓSTICO E AVALIAÇÃO DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA

Figueiroa HTR^a, Sandes AF^a, Gonçalves MV^a, Nardinelli L^b, Molla VC^a, Guirão FP^a, Barbosa MCR^a, Yamamoto M^a, Rodrigues CA^a, Kerbauy FR^a

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

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

Introdução: Mastocitose sistêmica associada a neoplasia hematológica (MS-ANH) é um dos subtipos mais comuns, em sua maioria associados a uma neoplasia mieloide, como leucemia mielomonocítica crônica (MS-LMMC), síndrome mielodisplásica (MS-SMD) e leucemia mieloide aguda (MS-LMA). **Objetivos:** Alertar para o desafio diagnóstico de uma MS-LMA e a importância dos exames complementares para o diagnóstico acurado. **Material e métodos:** Relato de caso e levantamento de literatura. **Relato de caso:** Homem, 27 anos, procurou nossa instituição com quadro de tosse produtiva, febre e sudorese, apresentava anemia (Hb: 7,9 g/dL); leucocitose à custa de blastos ($22,1 \times 10^9/\text{L}$; blastos: 55%); e plaquetopenia ($7 \times 10^9/\text{L}$). O mielograma apresentou medula óssea (MO) hiperplásica, com 56% de blastos mieloides, bastonete de Auer+, compatível com LMA com maturação. A citometria de fluxo (CF) de MO demonstrou 50% de blastos que expressavam CD117, HLA-DR, CD13, CD33, CD64, CD15 e CD38 com expressão anômala de CD56 e ausência de CD34. Os testes moleculares demonstraram presença do rearranjo RUNX1-RUNX1T1 e da mutação KIT D816V, com ausência de NPM1 e FLT3, confirmaram o diagnóstico de LMA RUNX1-RUNX1T1 KIT+. Paciente atingiu remissão morfológica (RM) e molecular após término da indução com idarubicina e citarabina (3+7) e consolidação (3x citarabina, dose intermediária). Após seis meses, ocorreu recaída precoce com presença de 79,4% de blastos mieloides com fenótipo semelhante ao diagnóstico e foi submetido a reindução (esquema MEC), com RM e pesquisa de doença residual mínima (DRM) negativa por CF. Contudo, observou-se a presença de mastócitos fusiformes no mielograma (1%), com expressão anômala de CD25, dois critérios menores para MS. Após revisão dos exames pré-tratamento, o diagnóstico de MS-LMA foi confirmado retrospectivamente (0,2%). O paciente foi submetido a trans-

plante de células progenitoras hematopoéticas (TCPH), com boa evolução. **Discussão e conclusão:** O presente estudo mostra um caso de MS-LMA RUNX1-RUNXT1 KIT+, cujo diagnóstico só pode ser estabelecido na avaliação pós-reindução, pois foi mascarado pelo acentuado número de mieloblastos e escasso número de mastócitos. A quimioterapia permitiu melhor visualização do componente mastocitário. A mutação KIT D816V é um dos critérios diagnósticos menores de MS, presente em mais de 90% dos casos. Mutações no gene KIT estão presente em torno de 30% dos casos de LMA *core-binding-factor* (CBF; LMA com t(8;21) e inv16) e tem sido associada a evolução desfavorável, especialmente em adultos com LMA RUNX1-RUNXT1. Dessa forma, a mutação KIT em casos de LMA aumenta a probabilidade de associação com diferenciação mastocítica (MS-LMA), como demonstrada por relatos de casos descritos anteriormente. Algumas considerações podem ser elaboradas a partir deste caso e necessitam ser confirmadas em estudos subsequentes: (a) a associação de LMA com MS sugere que o clone leucêmico é secundário, confere prognóstico adverso; (b) a persistência de mastocitose pós-quimioterapia, mesmo com DRM negativa, indica a persistência de hematopoese clonal e maior probabilidade de recidiva da doença; (c) casos de LMA CBF, especialmente casos KIT+, devem ser investigados para a MS, inclusive com o uso de marcadores de mastócitos anômalos na CF, procura minuciosa de mastócitos no mielograma, principalmente nas episculas, e feitura de estudo histológico e imunohistoquímico da MO.

357 MITOCHONDRIAL PRIMING OF BLASTS, BUT NOT LSC, PREDICTS SURVIVAL IN OLDER AML PATIENTS TREATED INTENSIVELY INDEPENDENTLY OF ONCOGENETICS: A STUDY ON THE ALFA 1200 TRIAL

Bello RD^{a,b}, Adès L^c, Braun T^d, Pasanisi J^e, Fournier E^f, Berthon C^f, Clappier E^g, Idhihar H^e, Raffoux E^e, Lebon D^g, Cluzeau T^h, Roumier C^f, Plesa Aⁱ, Celli-Lebras K^c, Dombret H^c, Preudhomme C^f, Puissant A^e, Gardin Cⁱ, Itzykson R^{b,c}

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Université de Paris, Paris, France

^c Hôpital Saint Louis, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France

^d Hôpital Avicenne, Paris, France

^e INSERM U944, Saint Louis Research Institute, Paris, France

^f Centre Hospitalier Universitaire Lille, Lille, France

^g CHU Amiens, Amiens, France

^h CHU Nice, Nice, France

ⁱ CHU Lyon, Lyon, France

Context: Intensive Chemotherapy (IC) remains standard of care in fit older AML patients (pts). Oncogenetics can only partly predict the outcome of these pts. Leukemic Stem Cells (LSCs) are deemed chemoresistant. Functional assessment of blasts and/or LSCs could improve risk stratification. Mitochondrial priming of blasts relative to normal hematopoietic stem cells (HSCs), measured by cytochrome C release upon exposure to a BIM peptide, has been proposed to predict CR in AML pts. Whether mitochondrial priming of blasts and/or LSCs has prognostic relevance in the context of recent oncogenetic risk stratification remains unknown. **Objective:** To interrogate mitochondrial priming of blasts and LSCs in a prospective cohort of older AML pts treated with IC. **Methods:** We studied bone marrow samples of newly diagnosed *de novo* or secondary AML ≥ 60 y pts enrolled in the ALFA 1200 trial. Pts received one 7+3 course followed by 2 consolidation courses. Pts were risk stratified according to ELN 2017. Thawed BMNCs were stained with Lin, CD45, CD34, CD38, CD45RA, CD123 and CD90 antibodies, then incubated with a BIM peptide at 0.1, 0.3 and 1.0 μ M or DMSO. Cytochrome C release was analyzed on blasts (CD45dim/SSClow), LSCs (combining GMP-like [Lin-/CD34+/CD38+/CD123+/CD45RA+] and LMPP-like [Lin-/CD34+/CD38-/CD90-/CD45RA+] subsets, and pre-leukemic HSCs (Lin-/CD34+/CD38-/CD45RA-)). Mitochondrial priming was determined by fitting an area under the curve of Cytochrome C release across BIM concentrations. **Results:** We analyzed 65 pts (median age 71y, M/F 34/31). ELN 2017 risk was favorable, intermediate and adverse in 43%, 17% and 40% resp. High WBC ($> 50 \times 10^9$ /L) or secondary AML did not affect blasts or LSC priming (all $p > 0.4$). Blasts and LSC priming were moderately correlated ($R = 0.62$). Patients achieving CR/CRp ($n = 43$, 66%) had higher priming of LSCs ($p = 0.03$), but similar priming of blasts ($p = 0.31$) compared to patients with induction failure ($n = 19$) or early death ($n = 3$). Based on

ROC curve analysis, we identified a best cutoff of 57% LSC priming; 30 (46%) pts had high LSC priming ($> 57\%$). Twenty-five out of 30 (83%) pts with primed LSC achieved CR/CRp compared to 18/35 (51%) with low LSC priming ($p = 0.009$). In a multivariate regression high LSC priming was predictive of CR/CRp (OR = 4.2 95% CI 1.3-13.8, $p = 0.02$) independently of WBC, sAML and ELN 2017 risk. Forty-one pts (63%) had primed blasts relative to their cognate HSCs; 5y-OS was 40% (95% CI 24-55%) in pts with relatively primed blasts vs 19% (95% CI 24-55%) in pts with unprimed blasts ($p = 0.046$). Relative LSC priming had no impact on OS ($p = 0.9$). In a multivariate Cox model, primed blasts (relative to cognate HSCs) predicted longer OS (HR = 0.47, $p = 0.02$) independently of non-adverse ELN 2017 risk (HR = 0.38, $p = 0.002$). Integration of mitochondrial priming refined ELN stratification and identified a group of 23 pts (35%) with both non-adverse ELN risk and primed blasts with very favorable outcome (5y-OS 63%, 95% CI 39%-80%) in the context of AML of the elderly. **Conclusion:** Mitochondrial priming is feasible in a clinical trial. Assessment of different compartments may yield different information on short-term vs long-term outcome. Integration of functional biomarkers to conventional oncogenetic classifiers will help personalize treatment in older AML pts.

358 MODELAGEM MATEMÁTICA TEMPO-DEPENDENTE DE ALTERAÇÕES GENÉTICAS NA EVOLUÇÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Meirim MO^a, Costa JB^b, Gutiyama LM^b, Zalberg IR^b, Fleck JL^a

^a Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia agressiva e a sobrevida em 5 anos é inferior a 30%. A heterogeneidade da LMA se reflete nessa alta mortalidade e dificulta avanços terapêuticos. Em geral, dados sobre lesões pré-leucêmicas se limitam a hierarquizar apenas alterações genômicas. Contudo, entende-se que mutações em genes *drivers* podem gerar mudanças de expressão de outros genes importantes para a progressão da LMA e assim favorecer mutações adicionais em fases subsequentes da doença. **Objetivo:** Classificar hierárquica e temporalmente, em análise em corte transversal, mutações e mudanças de expressão gênica em pacientes com LMA ao diagnóstico via modelagem matemática. **Métodos:** Foi usado um modelo de programação linear inteira mista baseado nos pressupostos: 1) Apenas um gene *driver* pode adquirir mutação em cada fase; 2) É necessária uma mutação num gene para que outro possa sofrer mutação em fase subsequente; 3) Mutações em genes *drivers* geram alterações na expressão gênica importantes na evolução do câncer; 4) A força da “conexão” entre os genes com expressão alterada e genes mutados determina a alocação dos genes nas fases correspondentes. O modelo foi alimentado com dados provenientes da base de dados LMA-TCGA. A partir desses dados, o modelo propõe a divisão dos genes em duas matrizes numa determinada quantidade de fases de progressão, o número de fases também é um parâmetro de entrada do modelo. Após as matrizes serem geradas, os dados são pré-processados a partir de *scripts* em Python, seguido por uma análise de *outliers* da matriz de expressão. **Resultados e discussão:** O modelo foi alimentado com 176 amostras, 46 genes de mutação e 210 genes de expressão. Foram feitas rodadas com 2 a 5 fases de progressão, o modelo com 3 fases foi escolhido por demonstrar maior concordância com a literatura. Na Fase 1, o modelo selecionou 10 lesões *drivers* em genes amplamente conhecidos em estágios pré-leucêmicos e hematopoese clonal de potencial indeterminado, como, por exemplo, o gene DNMT3A, U2AF1, a maioria dos genes pertencem à classe de moduladores epigenéticos, além da translocação t(15;17), tida como *driver* da leucemia promielocítica. Na Fase 2, classificaram-se 21 genes como NPM1, RUNX1 e CEBPA, esses usados para a classificação de risco da LMA. Na fase 3, foram selecionados 15 genes, entre eles FLT3 e TP53, em geral detectados em fases tardias da LMA. A progressão da LMA se correlacionou proporcionalmente com o aumento da alteração na expressão gênica: 35 genes na Fase 1, 69 genes na Fase 2 e 106 genes na Fase 3. A alteração na Fase 1 se divide entre genes codificadores de fatores de transcrição, citoesqueleto, GTPases e ciclinas, a maioria envolvida em vias de divisão e proliferação celular; a Fase 2 continua a selecionar genes envolvidos com proliferação, entretanto somam-se genes envolvidos em vias apoptóticas e vias mais es-

pecíficas da diferenciação mielóide e do câncer; a Fase 3 soma novas alterações às vias anteriores e inclui genes supressores de tumor. **Conclusão:** O modelo, ainda que numa análise de corte transversal, foi capaz de hierarquizar mutações de acordo com a literatura e, de modo não supervisionado, a organização temporal das mudanças de expressão agrupou genes de mesma via. Assim, as ondas de expressão ocorriam nesta ordem: 1) eventos epigenéticos e proliferação; 2) comprometimento da diferenciação mielóide e da apoptose; 3) expressão diferencial de genes supressores de tumor.

359 MUDANÇA DE LINHAGEM LLA PARA LMA INDUZIDA POR BLINATUMOMABE EM PACIENTE COM REARRANJO MLL: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Braz TRP^{a,b}, Gonzaga SFR^{a,b}, Souza GR^{a,b}, Brandão IV^{a,b}, Souto EX^c, Soares ACCV^c, Soares PPDST^c

^a Américas Oncologia, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Paulistano, São Paulo, SP, Brasil

^c Laboratório Dasa, Brasil

Introdução: A mudança de linhagem em leucemias agudas é um fenômeno raro. Consiste na transformação de uma leucemia linfoblástica aguda (LLA) em outra de linhagem mielóide, ou vice-versa. Geralmente, tal evento é visto após a terapia ou no momento da recaída. Entre as aberrações cromossômicas associadas à troca de linhagem, a t(4;11) com rearranjo MLL/AFF1 ou MLL/AF4 são as mais comumente descritas. Frequentemente, doenças que evoluem com troca de linhagem mostram-se refratárias às terapias, conferem pior prognóstico. Blinatumomabe é um anticorpo monoclonal com especificidade para CD19 nas células B e CD3 nas T citotóxicas. Relatos recentes têm documentado o fenômeno de mudança de linhagem em leucemias agudas após terapia anti-CD19. Entretanto, os mecanismos envolvidos não são bem conhecidos. **Objetivo:** Relatar um caso de comportamento pouco usual de LLA-B refratária transformada em leucemia mielóide aguda (LMA) após terapia com blinatumomabe, que evoluiu com remissão completa após terapia de indução seguida de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 23 anos, sem comorbidades, evoluiu com fadiga, mal-estar e febre havia um mês. Hemograma na admissão revelou anemia e leucocitose (215.000/ μ L) com 80% de células imaturas. A avaliação medular evidenciou 70% de blastos de características morfológicas e imunofenotípicas compatíveis com diagnóstico de LLA-B. A análise citogenética não evidenciou metáfases na amostra e pesquisa de rearranjo gênico BCR-ABL não foi detectada. Iniciada terapia de indução conforme protocolo GRAAL-2003, alcançou-se remissão parcial (7,4% de células blásticas), foi empregada terapia de indução de salvamento baseada em associação de idarrubicina e citarabina, alcançou-se remissão completa ao término dessa. Procedeu-se à terapia de consolidação, com surgimento de DRM (0,1%) após blocos 4 e 5, optou-se por início de terapia com blinatumomabe. No D28, evoluiu com hipertrofia gengival, anemia, plaquetopenia e leucocitose com 85% de monócitos em análise de sangue periférico e mielograma com 61% de células de características morfológicas e imunofenotípicas compatíveis com LMA com componente monocítico, além de DRM negativa para LLA. O cariótipo evidenciou 46,XY, t(4;11) (q21;q23)[20] e FISH com rearranjo MLL/AF4. Optou-se por terapia de indução baseada na associação de idarrubicina, fludarabina e citarabina, evoluiu com remissão morfológica e DRM negativa para LLA e LMA. Procedeu-se a TCTH alogênico haploidentico, com regime de condicionamento MACH (Flu + TBI), infusão de total de 5,45 x 10⁶ células CD34+/kg e profilaxia de GVHD com ciclofosfamida pós (D+3 e D+4), CSA e MMF; evoluiu com enxertia neutrofilica no D+17. Os exames de avaliação pós-TCTH no D+30 revelaram remissão morfológica completa com DRM negativa. **Resultados e discussão:** A terapia anti-CD19 tem demonstrado sucesso em pacientes portadores de LLA-B CD19+ refratárias. A troca de linhagem é rara (Rossi et al. identificaram incidência de 0,6%) e mais frequentemente descrita em pacientes com rearranjo MLL (Rayes et al. e Wolf et al.). Diferentes mecanismos são propostos (Gardner et al. e Dorantes-Acosta et al.), mas são necessários mais estudos para elucidar a patogênese envolvida no processo. Este caso descreve uma apresentação extremamente rara de troca de linhagem linfóide para mielóide, induzida por blinatumomabe, com evolução favorável após TCTH.

360 NECROSE DE MEDULA ÓSSEA SECUNDÁRIO A SARCOMA GRANULOCÍTICO: UM RELATO DE CASO

Cavalcante JPR, Souza DNGE, Yamamoto PM, Moraes MRM, Spelta GDC, Fabbron GG, Bortolheiro TC, Fortier SC, Cançado RD

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A necrose de medula óssea (NMO) é uma causa rara de falência medular, ocorre em 0,5 a 1% dos casos. Caracterizada pela necrose dos tecidos mielóides e estroma da medula óssea (MO), sem comprometimento cortical. Pode ser secundária a diversas etiologias, como causas infecciosas ou neoplásicas, as neoplasias hematológicas são responsáveis por 60% dos casos de NMO. **Objetivo:** Relatar um caso de investigação de NMO secundária a sarcoma ganulo-cítico (SG). **Relato de caso:** LPS, 41 anos, iniciou quadro de mialgia, fadiga, febre diária e perda ponderal de 13 kg nos 3 meses precedentes à admissão. Apresentava hematomas em membros, sem linfonodomegalia e organomegalias. Exames evidenciavam pancitopenia e DHL de 5.894. Feita investigação com biópsia de MO, evidenciou pequenas ilhas de tecido hematopoético, constituídas por série eritróide em diferentes fases de maturação e espaços intratrabeculares preenchidos por células de necrose isquêmica de padrão coagulativo. Mielograma constituído de material hemolisado, com fundo de fibrina e raras células. Diagnosticado NMO, sem etiologia definida. Tratado inicialmente quadro de neutropenia febril com recuperação da hematopoese. Após um mês evoluiu com linfadenomegalia em região inguinal e occipital, foi feita biópsia. Anatomopatológico descreveu neoplasia imatura/maligna de células com escasso citoplasma, núcleo pleomórfico, cromatina vesiculosa e nucléolos evidentes. Imuno-histoquímica demonstrou positividade para CD45, MPO, CD68, CD43, favoreceu o diagnóstico de SG. Ausência de mutação em CEBPa, FLT3 e NMP1. Feito tratamento quimioterápico com citarabina e idarrubicina (protocolo 3 + 7). Encontra-se em remissão completa (RC), aguarda transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico. **Discussão:** A NMO tem fisiopatologia incerta, está relacionada a alterações na microvasculatura, decorrentes da inflamação e obstrução por células neoplásicas. Das neoplasias hematológicas tem maior incidência a leucemia linfocítica aguda, seguida de leucemia mielóide aguda (LMA). Ocorre mais comumente com a histologia FAB LMA M5, forma hipocelular de LMA e cariótipo complexo. Está associada a menor taxa de RC e sobrevida global. O tratamento é direcionado à doença de base, associado a suporte transfusional. O aparecimento de SG precedendo ou acompanhado de LMA extramedular está associado a pior prognóstico. **Conclusão:** NMO é um achado infrequente, mas não raro em neoplasias hematológicas e está associado a piores prognósticos. Frente ao achado de NMO, deve-se fazer uma investigação detalhada por condições neoplásicas associadas.

361 NEUROTOXICIDADE SUBAGUDA INDUZIDA PELO METOTREXATO: RELATO DE CASO DE APRESENTAÇÃO STROKE-SÍMILE

Cysne DN, Coelho JM, Rosa LI, Junior WFS, Buccheri V, Velloso ED, Rocha V, Rego EM

Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever uma apresentação rara de neurotoxicidade induzida pelo metotrexato (MTX) em paciente adulto jovem com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e ressaltar a importância desse diagnóstico diferencial nos departamentos de emergência (DE) dos serviços oncológicos. **Relato de caso:** Paciente feminina, 18 anos, portadora de LLAT diagnosticada em janeiro/2019, sem acometimento neurológico ao diagnóstico e em remissão citomorfológica após indução com protocolo BFM 86 modificado. Admitida no DE com quadro de disartria percebida ao despertar, sem outros achados ao exame neurológico e com tomografia de crânio não contrastada. Na admissão, sem alterações. Havia recebido fase de consolidação com MTX sistêmico em altas doses e MTX intratecal havia 11 dias da admissão. Não foram evidenciadas anormalidades eletrolíticas ou metabólicas nos exames laboratoriais. Durante monitoração neurológica hospitalar, evoluiu com melhora parcial da disartria. Contudo, houve instalação de hemiplegia à direita e desvio de rima bucal à esquerda após 24 horas da admissão.

Angiorressonância nuclear magnética de crânio feita após esse novo evento mostrou área de restrição à difusão em coroa radiada, centro semioval e giro pré-central à esquerda, compatível com evento isquêmico, sem caracterização de lesão macrovascular nessa topografia. Com base na cronologia do tratamento quimioterápico e no aspecto transitante dos sintomas, foi feita a hipótese de encefalopatia *stroke-símile* induzida pelo MTX e optou-se por conduta conservadora, vigilância neurológica em unidade de terapia intensiva e exclusão de causas adicionais de evento vascular cerebral. Foram excluídas como outras causas possíveis: embolização, síndrome antifosfolípide, vasculite imune e progressão meningea da LLA. A paciente recebeu alta após oito dias, com reversão completa do déficit neurológico, optou-se pela descontinuação do uso sistêmico de MTX em altas doses, sem registro de novos eventos neurológicos durante o seguimento do tratamento quimioterápico. **Discussão:** O MTX é um dos pilares da terapia antineoplásica da LLA e está associado a múltiplas toxicidades, entre as quais destaca-se a ocorrência de manifestações neurológicas clínica e temporalmente distintas. A encefalopatia *stroke-símile* é uma forma de neurotoxicidade subaguda, cuja patogênese permanece não elucidada, com possível contribuição dos altos níveis de homocisteína e seu efeito tóxico direto ao endotélio vascular. De ocorrência rara, a maioria dos casos relatados apresenta reversão total dos déficits, instalação entre 7 a 14 dias após exposição ao agente e frequente envolvimento da substância branca nos hemisférios cerebrais. Os riscos de novos eventos após reexposição à droga são controversos e a decisão de suspensão da medicação deve ser individualizada. **Conclusão:** Os eventos neurológicos relacionados ao MTX, apesar de raros, devem ser considerados no diagnóstico diferencial das complicações neurológicas dos pacientes adultos jovens com LLA. O pronto reconhecimento desses casos é fundamental para segurança no cuidado, evita-se a feitura de procedimentos deletérios e permite a adequação futura do manejo terapêutico desses pacientes.

362 NÍVEIS DE HIDROPERÓXIDOS COMO UM POSSÍVEL MARCADOR DA EVOLUÇÃO DA DOENÇA DURANTE A FASE DE INDUÇÃO DO TRATAMENTO DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA DE CÉLULAS B NA INFÂNCIA

Vassellai MEF^{a,b}, Alves FM^{a,b}, Oliveira ST^{a,b}, Silva JF^{a,b}, Garbim MR^{a,b}, Bessani MP^{a,b}, Damo RT^{a,b}, Broto GE^{a,b}, Trigo FC^c, Panis C^{a,b}

^a Laboratório de Biologia de Tumores, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, PR, Brasil

^b Liga Acadêmica de Oncologia Clínica e Cirúrgica e de Hematologia, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, PR, Brasil

^c Instituto do Câncer de Londrina, Londrina, PR, Brasil

Introdução: A leucemia linfocítica aguda de células B (LLA-B) é a neoplasia primária que mais afeta crianças em todo o mundo e a previsão do prognóstico da doença permanece um desafio em alguns casos. **Objetivos:** Caracterizar o perfil de hidroperóxidos de pacientes recém-diagnosticados com LLA-B submetidos à fase de indução do tratamento, comparar amostras plasmáticas de sangue periférico (SP) e medula óssea (MO) e suas implicações na resposta da doença durante o diagnóstico (D0) e subsequentes dias após o início da fase de indução do tratamento (D8, D15, D22 e D28). **Material e métodos:** Foram coletadas amostras de SP e MO de 17 pacientes com LLA-B para avaliação do estado pró-oxidativo (óxido nítrico-NOx e hidroperóxidos) e antioxidantes (grupos sulfidril-SH e capacidade antioxidante-TRAP). **Resultados:** Para SP, NOx aumentada de D8 para D22 e de D8 para D28. SH foi depleção em SP de D8 para D28 e os hidroperóxidos aumentaram do diagnóstico para D28. Para MO, o NOx aumentou de D15 para D28. A comparação entre os perfis SP e MO revelou que os hidroperóxidos da MO foram maiores no D0 em relação ao SP. No D15, o MO ainda estava mais oxidado do que o SP. Hidroperóxidos foram maiores na MO de pacientes com doença residual mínima (DRM) no D15 e reduzidos no SP de pacientes sem DRM no D28. Esses achados sugerem que os hidroperóxidos flutuam em SP e MO em fases distintas da LLA inicial, depende do status da DRM. **Discussão:** A análise de amostras de SP com base em parâmetros de estresse oxidativo revelou um aumento significativo nos níveis de NOx e LOOH no D22 e D28 e uma diferença significativa nos níveis de LOOH no D28 da fase de indução do tratamento, no MO. Nessa fase, uma hipocelularidade de medula óssea intensiva e, consequentemente, pancitopenia sistêmica refleti-

ram um efeito colateral comum de drogas quimioterápicas não específicas para o alvo. O NOx foi aumentado em SP no D28 em relação ao diagnóstico, enquanto no MO foi observado mais tarde do D15 ao D28. Alterações periféricas podem refletir catabolismo sistêmico e/ou estresse. Os presentes dados indicam que LOOH aumentou em SP durante o tratamento, provavelmente refletiu os radicais livres cumulativos gerados pela quimioterapia relacionada à LLA, uma vez que a maioria dos fármacos aqui usados é conhecida como pró-oxidante. Também se observou que pacientes com DRM + em D15 e D28 apresentaram alterações significativas nos níveis de LOOH. No D15, os pacientes com DRM + apresentaram maiores níveis de LOOH na MO, enquanto no D28 uma redução nos níveis de LOOH foi detectada em pacientes com DRM, e não em pacientes com DRM +. Esses resultados sugerem que o estado de DRM positivo, ou seja, a presença de células tumorais resistentes ao tratamento residuais tanto na medula óssea (D15) como no sangue periférico (D28), pode ser necessário para a produção de lipoperóxidos observada neste trabalho. **Conclusão:** O presente estudo, até onde sabemos, é o primeiro a relatar o significado clínico de LOOH em SP e MO em pacientes com LLA-B. Em resumo, nossos dados indicam uma diferença significativa entre SP e MO estresse oxidativo e que LOOH é um suposto marcador para o tratamento da doença na fase de indução do tratamento, especialmente em crianças com DRM.

363 OSTEOPONTIN-C ACTIVATES B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PROGRESSION FEATURES

Bastos ACSF^a, Santoro JC^a, Ferreira LB^a, Ferreira EE^a, Junior JCMF^a, Pretti MAM^a, Bonamino MH^a, Emerenciano M^a, Gimba ERP^{a,b}

^a Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

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

Objectives: Osteopontin (OPN) primary transcript suffers alternative splicing, generating at least five OPN splicing isoforms (OPN-SI) named OPNa, OPNb, OPNc, OPN4, and OPN5. A hallmark of B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) is the occurrence of specific gene rearrangements associated with prognostic risk stratification. Patients harboring the KMT2A-AFF1 gene fusion are included in the poor prognostic subgroup, with an overall survival rate of 50% and increased risk of extramedullary sites' involvement. In B-ALL, it has been reported that total OPN (tOPN) supports tumor dormancy and cell survival in response to chemotherapeutic drugs. However, the putative roles of OPN-SI in B-ALL cells have not been addressed. Previous data from our group showed that OPNc is overexpressed in B-ALL patients harboring the KMT2A-AFF1 gene fusion and is correlated to poor prognostic features. This study aimed to investigate the putative roles of OPNc on modulating cellular and molecular aspects of B-ALL cells with KMT2A-AFF1. **Material and methods:** The RS4;11 cell line, which harbors KMT2A-AFF1, was transfected with an anti-OPNc phosphorothioate-modified DNA oligomer or with a scrambled control DNA oligomer using the 4D-nucleofector system to specifically knock down OPNc. The efficiency of the OPNc knockdown was analyzed using RT-PCR. OPNc silenced cells have been functionally analyzed by using trypan blue cell proliferation assay in the time range of 0-48 hours, matrigel, and bone matrix adhesion assays for 12 hours, besides migration and invasion Boyden-chamber assays for 4 and 24 hours respectively. Cell viability was measured using MTT assay in the time range of 0-48 hours. **Results:** We found that RS4;11 OPNc-silenced cells increased proliferation rates 2 times in relation to control cells at the 24-hour time point. Otherwise, RS4;11 adhesion to matrigel and osteoblast cell matrix, as well as migration and invasion rates, were approximately 2 times lower than scrambled-transfected control cells. However, cell viability rates presented no difference between RS4;11 OPNc-silenced and control cells. **Discussion:** Our data evidence that overexpressed OPNc in B-ALL cells, besides being correlated to poor prognostic features, may modulate the leukemic phenotype by inhibiting cell proliferation rates while favoring cell adhesion, migration, and invasion rates. These data are in concordance with previous data stating that tOPN has been correlated to disease severity and poor prognosis in leukemia. **Conclusions:** We then hypothesize that OPNc may control the leukemic cell's ability to detach from the bone marrow matrix, while decreasing cell proliferation and acquiring invasive properties, possibly being able to infiltrate the central nervous system, contributing to a more aggressive B-ALL phenotype.

364 PERFIL DE TOXICIDADE DA PEG-ASPARAGINASE EM PACIENTES ADULTOS COM LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA – UM ESTUDO MULTICÊNTRICO

Silva WF^a, Rosa LI^a, Bendlin RM^b, Massaut IHB^c, Velloso EDRP^{a,d}, Rego EM^{a,d}, Rocha V^{a,d}

^a Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

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

^c Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

^d Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A incorporação de protocolos pediátricos no tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em adultos parece melhorar os desfechos em longo prazo, a asparaginase é um importante componente desses protocolos. Na última década, a forma peguilada da droga (PEG) tornou-se a formulação padrão mais usada nos Estados Unidos e na Europa. Boa parte dos dados de segurança e eficácia é reportada pelos EUA e por países desse continente. No Brasil, a PEG tornou-se disponível há 2 anos e tem sido incorporada aos protocolos de tratamento na população adulta. Portanto, ainda não existem dados de toxicidade locais reportados. **Objetivo:** Conhecer o perfil de toxicidade da PEG no tratamento de pacientes adultos com LLA no Brasil. **Métodos:** Em estudo transversal retrospectivo em pacientes a partir de 15 anos tratados para LLA ou leucemia de linhagem ambígua em 3 hospitais públicos no Brasil com protocolos que contêm PEG entre Abril/2018 e junho/2019. Todos os pacientes receberam ao menos uma dose da droga. Os eventos foram graduados de acordo com o CTCAE versão 5.0. Profilaxia anti-trombótica não foi sistematicamente indicada. **Resultados:** Foram incluídos 49 pacientes, com mediana de 24 anos (15-57). A maior parte dos sujeitos tinha LLA B (68%), seguido pelo fenótipo T (30%). Cromossomo Philadelphia estava presente em 12% dos casos; 92% recebiam PEG no tratamento de primeira linha e os demais estavam em terapia de resgate. BFM adaptado foi o protocolo mais usado (42%), seguido pelo Total Therapy XV (32%) e MOPAD (10%). A dose de 2.000 UI/m² foi a mais prescrita (66%), seguida por 1.000 UI/m² (32%). Os pacientes receberam uma mediana de 3 doses cada (1-10). Via intravenosa foi usada em 67% e demais via intramuscular (33%). Pré-medicação foi feita em 29/49 casos. Reações infusionais leves (< grau 3) foram registradas em dois casos (4%). A incidência de tromboembolismo venoso (TEV) foi de 16,3% (IC:95% 7,8-30,2), 50% desses eventos eram graus 3 ou 4 (membros inferiores = 3, encéfalo = 3, superficial = 1, embolia pulmonar = 1). Nenhum evento arterial foi registrado. Pancreatite clínica foi encontrada em dois casos (4%). O nadir mediano de nível de fibrinogênio foi 94 mg/dL (46-285). Hepatotoxicidade de qualquer grau foi encontrada em 77,5% dos casos (IC: 95% 63-87,7), grau 3 ou 4 em 28%. A maior parte desses casos envolveu alteração de transaminases somente e, menos frequentemente, de bilirrubinas. Hiperbilirrubinemia graus 3 ou 4 foi encontrada em 24% dos casos; 20% dos pacientes tiveram de descontinuar a PEG. Presença de obesidade esteve relacionada ao risco de hepatotoxicidade graus 3 ou 4 (p = 0,007). Demais variáveis não estiveram associadas com trombose ou hepatotoxicidade. Ocorrência de hipofibrinogenemia esteve marginalmente associada à hepatotoxicidade (p = 0,09). Em modelo de regressão logística com IMC e fibrinogênio, somente IMC persistiu associado à hepatotoxicidade (odds ratio = 1,3, IC:95% 1,08-1,6, p = 0,02). **Conclusão:** Foi verificada uma incidência de TEV de 16% e de hepatotoxicidade grave de 24%. Os dados de toxicidade da PEG na população brasileira parecem estar em consonância com a literatura. A obesidade reafirma seu valor como preditor de hepatotoxicidade e medidas adicionais como redução de dose podem ser benéficas.

365 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM UM HOSPITAL PRIVADO DO RIO DE JANEIRO

Reis BCC, Noronha TAP, Nucci FM, Araújo RC, Araújo ACA, Baptista RL

Hospital Quinta D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda é a principal leucemia no adulto. Apesar disso, nos Estados Unidos corresponde a apenas 1% de todas as neoplasias. Nos últimos anos, houve um progresso considerável na

compreensão da patogênese da doença, no desenvolvimento de exames diagnósticos, como no campo da citogenética, além de novas terapias-alvo, que nos permitem cada vez mais uma melhor discriminação de risco da doença e uma intervenção precoce, com vistas à melhoria do prognóstico desses pacientes. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico de pacientes com leucemia mieloide aguda em um hospital privado de referência do Rio de Janeiro. **Metodologia:** Estudo observacional, retrospectivo e descritivo. O período de análise foi de 2015 a 2019. Foram coletados dados demográficos de idade, sexo, etnia e dados da doença, como classificação WHO, citogenética, biologia molecular e dados sobre o tratamento. **Resultados:** Durante o período do estudo, foram admitidos 31 pacientes entre 17 e 90 anos, com mediana de 53,5; 48,3% (n = 15) eram homens e 51,7% (n = 16) eram mulheres; 80,6% dos pacientes (n = 25) eram brancos, 12,9% (n = 4) pardos e 6,4% (n = 2) negros; 38,7% (n = 12) tinham acima de 60 anos; 16,1% (n = 5) eram subtipo M3 com PML-RARA (t 15;17) positivo; 6,4% (n = 2) eram secundários a SMD e 6,4% (n = 2) eram secundários a LMMC; 70,9% (n = 22) foram tratados com esquema 7+3, a partir de 2018 o esquema quimioterápico usado foi 7+3 com dupla indução, com 29% (n = 9); 55,5% dos pacientes fizeram dupla indução. Tinham leucometria maior do que 10.000 (n = 5); 6,4% (n = 2) tinham Flt3 positivo, foi adicionado midostaurin no oitavo dia de indução; 9,6% (n = 3) foram tratados com hipometilantes; 38,7% (n = 12) foram submetidos a transplantantes de medula óssea alogênicos. **Conclusão:** Neste estudo, a maioria dos pacientes é do sexo feminino e etnia branca. As duas pacientes com Flt3 positivo vieram a óbito. A maioria dos pacientes que não necessitaram de transplante está viva. O prognóstico é melhor nos pacientes com LMA-M3. Será necessário um número maior de pacientes para uma comparação entre o esquema de dupla indução e de indução única, além de correlação entre leucometria e mortalidade em nosso serviço.

366 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS ADULTOS COM LEUCEMIA AGUDA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO RN

Jatai JA^a, Villarim CC^b, Macedo CCG^b, Junior FAAES^b, Farkatt IG^b, Maciel JFR^b, Vieira MLB^a, Teixeira RBB^a

^a Universidade Potiguar (UnP), Natal, RN, Brasil

^b Liga Norte Riograndense Contra o Câncer, Natal, RN, Brasil

Objetivo: Fazer um estudo epidemiológico a respeito dos diversos tipos de leucemias agudas (LA) em adultos, com o intuito de identificar o perfil socioeconômico dos pacientes, analisar a prevalência de acordo com o tipo, idade, sexo e fatores de exposição. Além de revisar a taxa de óbito. **Métodos:** Estudo coorte, prospectivo, feito por meio da revisão de prontuários e aplicação de um questionário específico em pacientes com diagnóstico de LA, na Liga Norte Riograndense Contra o Câncer (LNRGCC). Os critérios de inclusão foram indivíduos maiores de 18 anos, atendidos de novembro de 2017 a dezembro de 2018. Foram coletadas informações para classificação da doença, além de variáveis inerentes ao paciente. O questionário foi aplicado na internação dos pacientes, na enfermaria da LNRGCC. Os dados foram complementados com informações contidas nos prontuários. Posteriormente, as informações foram plotadas em um banco de dados, que serviu de instrumento para a organização e apresentação dos resultados. **Resultados:** No período da coleta foram internados 19 novos casos de LA, 13 diagnosticados com LMA e 6 com LLA. No que concerne ao sexo, 13 pacientes foram do sexo masculino e 6 do feminino, na proporção de 5:1 referente à LLA e 1,6:1 referente à LMA. Ao avaliar a faixa etária, 4 pacientes com LLA tinham entre 18-39 anos e 2 entre 40-59 anos. Com diagnóstico de LMA foram vistos 3 pacientes 18-39 anos; 6 pacientes entre 40-59 anos e 5 pacientes com 60 anos ou mais. Ao analisar o perfil socioeconômico, 83% dos pacientes com diagnóstico de LMA e 50% dos com o de LLA foram classificados como baixa renda. Quanto aos fatores de exposição: 12 pacientes dos 19 tiveram algum tipo de exposição. Desses, 9 foram expostos ao tabagismo, 6 a produtos químicos, um a radioterapia e quimioterapia prévia. O total de óbito foi de 13 pacientes dos 19 avaliados, 10 portadores de LMA e 3 de LLA. **Discussão:** No estudo há um predomínio de LMA em relação à LLA, consonante com a literatura nacional, já que outros estudos confirmam a predominância de LMA em relação à LLA. A LMA é uma doença prevalente acima de 60 anos, enquanto na LLA observa-se uma distribuição bimodal; o primeiro pico é descrito na infância e o segundo em torno dos 50 anos. No estudo foi observada uma leve prevalência entre 40 a 59 anos na LMA, idade mé-

dia inferior à observada nos Estados Unidos, mas semelhante à observada em outros estudos brasileiros. Os dados referentes ao perfil socioeconômico mostram que a maioria dos pacientes diagnosticados com LA se encontra na faixa de baixa renda. Porém, esse dado é tendencioso, já que os pacientes foram atendidos pelo SUS, o que pode comprometer os dados referentes à classe social. No que concerne ao fator de exposição, 63% dos pacientes tiveram algum tipo de exposição. É válido ressaltar que outros estudos existentes no Brasil apresentam dados estatísticos escassos sobre a prevalência dos fatores de exposição nos pacientes diagnosticados com leucemia. As LA apresentam grande letalidade, quando comparadas às demais patologias, dado condizente com o estudo feito, no qual houve uma alta porcentagem de óbito (68%). **Conclusão:** O estudo reúne informações valiosas sobre esse grupo de pacientes, é uma fonte de dados para estudos e extrapolação de resultados em níveis nacional e internacional.

367 PERFIL OXIDATIVO E RELAÇÃO COM O PADRÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO DA FASE DE INDUÇÃO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA DO TIPO B

Alves FM^{a,b}, Oliveira ST^{a,b}, Vassellai MEF^{a,b}, Garbim MR^a, Bessani MP^{a,b}, Nacke FRB^a, Damo RT^{a,b}, Broto GE^a, Trigo FC^a, Panis C^{a,b}

^a Laboratório de Biologia de Tumores, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, PR, Brasil

^b Liga Acadêmica de Oncologia Clínica e Cirúrgica e de Hematologia, Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE), Francisco Beltrão, PR, Brasil

^c Instituto de Câncer de Londrina, Londrina, PR, Brasil

Objetivo: Neste estudo, avaliou-se o perfil oxidativo do sangue periférico (SP) e da medula óssea (MO) de pacientes pediátricos portadores de LLA-B respondedores lentos, durante a fase de indução do tratamento quimioterápico. Isso porque durante o tratamento de leucemia linfóide aguda (LLA) há uma classificação dos pacientes em diferentes padrões de resposta e não se sabe quais fatores estão associados a essas diferenças. **Material e métodos:** Amostras de SP e MO (n = 17) foram obtidas após assinatura de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), separadas por centrifugação, e o plasma foi armazenado para análise posterior. Comparando-se o início (D0), o meio (D15) e o fim (D28) da fase de indução do tratamento quimioterápico, o perfil de lipoperoxídeos foi determinado pela técnica de quimioluminescência induzida por *tert*-butil e os resultados foram expressos como unidades relativas de luz da integral da área sob a curva. Adotou-se $p < 0,05$ como significante. **Resultados:** Não foram observadas diferenças entre o perfil oxidativo do SP e da MO nos pacientes ao diagnóstico. Em D15, o perfil oxidativo da MO foi significativamente maior do que o SP. Não houve diferença entre SP e MO em D28. Além disso, a comparação entre SP em D0 e SP em D28 mostrou que existe um acúmulo de radicais livres no fim da fase de indução do tratamento nesses pacientes. **Discussão:** Pacientes respondedores lentos são caracterizados pela presença persistente de blastos no SP ou MO mesmo após início do tratamento, o que resulta em manifestações clínicas que evidenciam um notório estado de estresse fisiológico. Posto que o aumento do estresse oxidativo é uma das principais causas de instabilidade genômica e inflamação, sabe-se que há um favorecimento de modificações irreversíveis na regulação da expressão gênica, um acúmulo de mutações associadas à proliferação e quimiorresistência. Além disso, quando há a perda do equilíbrio entre produção e eliminação das espécies reativas de oxigênio, o que caracteriza o estresse oxidativo, vias de sinalização que regulam e perpetuam o tumor podem ser ativadas e desencadear resistência a sinais pró-apoptóticos e bloqueio de diferenciação celular, propiciam o surgimento de clones mais agressivos. **Conclusão:** Sugere-se que o aumento de estresse oxidativo no fim do tratamento no SP pode estar associado com a ausência de resposta dos pacientes na LLA.

368 PREVALÊNCIA DE INTERNAÇÕES POR LEUCEMIA NO ESTADO DA BAHIA: ANÁLISE DE 2009 A 2019

Oliveira JMC, Nunes IV, Reis GMD, Codeceira AVC, Puridade FCO, Amarante CN, Santos JR, Silva MB, Miranda NBA

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), Feira de Santana, BA, Brasil

Objetivos: Descrever as internações hospitalares por leucemia na Bahia através da lista de morbidade do CID-10 de 2013 a 2017, quanto aos custos de hospitalização, às características sociodemográficas e à mortalidade. **Material e métodos:** Estudo epidemiológico, descritivo e retrospectivo, de análise quantitativa, cuja fonte de dados foi o Sistema de Morbidade Hospitalar (SIH-SUS). **Resultados:** Foram registradas 8.054 internações por leucemia no estado da Bahia, com aumento de 22% de 2013 para 2017, e o valor médio por internamento foi de R\$ 2.106,21. O tempo médio de permanência nas internações foi de 8 dias, com diminuição de 7% no período analisado. A taxa de mortalidade foi de 7,62 óbitos/100 internações com redução de 4%, maior letalidade para o sexo masculino (55%) e indivíduos com mais de 50 anos. Das internações, 58,4% ocorreram no sexo masculino e 49,4% na cor parda. A faixa predominante foi de 5-9 anos (18,6%) seguida de 1-4 anos (17,5%). **Discussão:** A leucemia é uma doença maligna dos glóbulos brancos, caracterizada pelo acúmulo de leucócitos na medula e no sangue. Pode ser do tipo mieloide ou linfóide, de acordo com os tipos de glóbulos brancos afetados, e aguda, quando há o crescimento rápido de células imaturas, ou crônica, caracterizada pelo aumento das células maduras, mas anormais. Manifesta-se principalmente por sintomas decorrentes de insuficiência da medula óssea e infiltração de órgãos. O grande número de internações associado ao considerável aumento no período avaliado revela a leucemia como um amplo desafio para a saúde pública e mostra uma consonância com dados nacionais. O tratamento adotado depende do tipo de leucemia manifestada, tem como objetivo eliminar as células leucêmicas para que a medula óssea volte a produzir células normais, seja por quimioterapia, tratamento alvo-específico e transplante de medula em alguns casos. A maior incidência e letalidade no sexo masculino está de acordo com a literatura e é justificada por uma maior exposição desses indivíduos a agentes carcinogênicos no ambiente ocupacional, tudo isso associado a outros fatores de risco, como alcoolismo e tabagismo. Crianças de 1-9 anos são o público de maior incidência, o que confirma dados nacionais e mundiais em que a leucemia é o tipo mais frequente de câncer em crianças, embora a faixa com maior taxa de mortalidade tenha sido acima de 50 anos. A má tolerância a protocolos de tratamento intensivo e a probabilidade de hemorragia, infecção e insuficiência cardíaca são fatores que justificam a alta letalidade de leucemia em idades mais avançadas. **Conclusão:** As estratégias de diminuição da incidência de leucemia precisam se voltar para redução da exposição a agentes carcinogênicos no ambiente de trabalho, adotar, portanto, medidas protetivas que evitem o contato com esses agentes, bem como implantar métodos de diagnóstico precoce.

369 PREVALÊNCIA E PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEUCEMIA AGUDA DE LINHAGEM AMBÍGUA EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NA REGIÃO AMAZÔNICA

Silva PC^a, Muccini SR^a, Nascimento DMD^b, Rodrigues ALM^b, Carneiro TX^{b,c}, Azevedo MC^a

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

^b Universidade do Estado do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

^c Hospital Ophir Loyola, Belém, PA, Brasil

Introdução: A leucemia aguda de linhagem ambígua, também conhecida como leucemia aguda bifenotípica, é caracterizada por apresentar células malignas que detêm simultaneamente antígenos definidores de linhagens distintas, sejam mielóides, linfóides B ou T, os quais são identificados apenas por meio da imunofenotipagem de medula óssea ou sangue periférico. **Objetivo:** Descrever a prevalência e os aspectos epidemiológicos de pacientes adultos com esse diagnóstico assistidos pelo Serviço de Hematologia do Hospital Ophir Loyola (Belém, Pará, Brasil) de 2014 e 2018. **Material e métodos:** Fez-se a coleta de dados dos prontuários de pacientes adultos diagnosticados com leucemia aguda no período estabelecido, conforme documentação disponível no Departamento de Arquivo Médico e Estatístico (DAME), verificaram-se dados clínicos, mielograma e imunofenotipagem por citometria de fluxo, de acordo com os critérios da WHO (2016) para a definição de linhagem ambígua. **Resultados:** Entre os 232 pacientes diagnosticados com leucemias agudas, 11 (4,7%) foram classificados como linhagem ambígua, dos quais 8 de linhagem mieloide/B (3,4%) e 3 (1,3%) com linhagem mieloide/T. Entre esses 11 casos, verificou-se que 8 (72,7%) eram do sexo masculino e 3 (27,3%) do feminino. Em relação à faixa etária, a mediana foi de 46 anos (21 e 75). **Discussão:** De acordo com os resulta-

dos obtidos, verificou-se que há um predomínio na ambiguidade de linhagem mieloide/B, maior acometimento do sexo masculino e mediana de 46 anos. A leucemia aguda de linhagem ambígua é uma doença rara, com características clínicas variadas e que não tem um protocolo bem estabelecido de tratamento, é geralmente associada a um mau prognóstico. É imprescindível a feitura de imunofenotipagem por citometria de fluxo para o seu diagnóstico. **Conclusão:** O presente estudo demonstra dados compatíveis com a literatura médica internacional em um hospital de referência da região amazônica. Devido aos poucos estudos relacionados à epidemiologia da leucemia aguda de linhagem ambígua no país, faz-se importante a identificação do perfil desses pacientes na região amazônica para uma melhor abordagem diagnóstica e terapêutica.

370 PREVENÇÃO DE MUCOSITE COM USO DE LASERTERAPIA EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA EM HOSPITAL DE PORTO ALEGRE

Locatelli FRF, Contin LCZ, Paiani R, Santos ND, Ojopi DG, Soares PC

Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: As leucemias agudas representam cerca de 2% dos cânceres no Brasil. Nas leucemias agudas, o tratamento quimioterápico é geralmente composto de fase de indução, consolidação e manutenção. Durante a fase de indução, associada a altas doses de quimioterapia, especialmente com inibidores de DNA polimerase e inibidores da purina, entre os efeitos adversos mais prevalentes está a mucosite. Esse efeito é geralmente responsável pelo aumento de sintomatologia do paciente, aumento do custo de internação, aparecimento de infecções oportunistas e eventualmente a interrupção do tratamento antineoplásico. A laserterapia, através de seus efeitos biológicos por meio de processos fotofísicos e bioquímicos que aumentam o metabolismo celular, tem obtido bons resultados na prevenção da mucosite oral e mantém a integridade da mucosa. **Objetivo:** Avaliar níveis de aparecimento de mucosite oral no tratamento de laserterapia preventiva em pacientes com diagnóstico de leucemia aguda durante o tratamento quimioterápico. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo em pacientes internados em tratamento quimioterápico em um hospital privado de Porto Alegre, que fizeram sessões diárias de laserterapia e receberam cuidados preventivos orais. Além disso, os pacientes recebem acompanhamento de equipe interdisciplinar (enfermagem, medicina interna, odontologia, farmácia, nutrição, psicologia, fisioterapia, onco-hematologia e cuidados paliativos) e são feitas reuniões clínicas com frequência semanal. **Resultados:** Foram avaliados 14 pacientes de agosto de 2017 a julho de 2019, com 11 diagnósticos de leucemia mieloide aguda, 2 de leucemia linfoblástica aguda e 2 de leucemia polimielocítica aguda. A média do tempo de tratamento quimioterápico foi de 4 meses e contabilizaram-se em média 45 sessões de laserterapia por paciente, sem evidência de mucosite oral grau 2 ou mais, de acordo com critérios da OMS (Organização Mundial da Saúde). **Conclusão:** A laserterapia preventiva em pacientes submetidos a tratamento de quimioterapia de altas doses pode evitar a mucosite oral.

371 RELATIONSHIP BETWEEN IKZF1 AND BTG1 DELETIONS AND GLUCOCORTICOID RESISTANCE IN ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Machado AAL^a, Lopes BA^{a,b}, Assis JC^{SO}^a, Gimba ERP^c, Emerenciano M^a

^a Molecular Cancer Study Group, Division of Clinical Research, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Laboratory of Immunology and Molecular Biology, Institute of Health Sciences, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil

^c Cellular Biology Program, Research Coordination, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is characterized by impaired differentiation of lymphoid lineage cells. Despite overall survival improvements in the last decades, treatment of relapsed cases remains a major clinical challenge. Studies have shown that secondary events such as deletions in genes related to the regulation of lymphoid cell maturation and progression through the cell cycle (e.g. IKZF1, CDKN2A, JAK2 and BTG1) are strongly related to patient prognosis as well as drug response. Considering the wide use of glucocorticoids in

the treatment of ALL, it is necessary to elucidate the mechanisms that result in their resistance process in order to develop methodologies for therapeutic advances. **Aim:** The present study aims to characterize the gene expression profile of genes related with the glucocorticoid response in an ALL cell lineage knocked down for BTG1 and IKZF1 genes. Additionally, we will evaluate the silencing effects in response to glucocorticoid treatment using cell viability assays. **Methods:** The 207 cell line response to glucocorticoids was evaluated by the analysis of half maximal inhibitory concentration of the drug (IC50). Cells were cultured in RPMI 1640 medium supplemented with 20% of fetal bovine serum in a 96 wells plate in 5% carbon dioxide and 37°C. Concentrations ranging from 0.25 to 5 mM of dexamethasone and prednisolone were used. The viability of cells subjected to pharmacological treatment was measured with the MTT colorimetric test. The knockdown of BTG1, IKZF1, or both together was performed by electroporation of specific siRNA in 207 cell line. Silencing efficiency was evaluated by RT-qPCR. Statistical analyses were performed using the software package GraphPad Prism 7, and p-values < 0.05 were interpreted as significant. **Results:** First, we could successfully knock down BTG1 (p-value = < 0.0001) and IKZF1 (p-value = 0.0005) genes. After silencing each gene separately, both genes, BTG1 (p-value = < 0.0001) and IKZF1 (p-value = 0.0001), were silenced at the same time. Treatment with 1 mM of dexamethasone and 3 mM of prednisolone was able to inhibit 50% of the 207 cell line growth 24 hours after incubation. **Discussion:** We were able to establish the experimental conditions of transfection and silencing of BTG1 and IKZF1 genes in an ALL cell line. In addition, we identified the IC50 of dexamethasone and prednisolone in 207 cell line for the first time. Thus, using this model, it is now possible to establish in vitro methodologies to evaluate molecular and proliferative features in response to glucocorticoid stimulation. **Conclusion:** The development of cell line models mimicking BTG1 and/or IKZF1 deletion consists in an important strategy to understand their impact on glucocorticoid resistance. Next, we aim to assess cell viability in a BTG1 and IKZF1 knockdown background. At last, we will evaluate the expression profile of genes associated with glucocorticoid response (NR3C1, DUSP1, FBXW7 and SGK1) in this scenario.

372 REVERSINE IS A POTENTIAL ANTINEOPLASTIC AGENT FOR ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Carlos JAEG^a, Lima K^a, Vicari HP^a, Costa-Lotufo LV^a, Traina F^b, Machado-Neto JA^a

^a Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^b Department of Medical Images, Hematology and Clinical Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Objectives: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is characterized by exacerbated clonal proliferation of immature hematopoietic progenitors that may be observed in peripheral blood, bone marrow, and extramedullary sites. In adults, ALL has high relapse and mortality rates. Aurora kinases (AURK) play relevant functions for cell proliferation by regulating mitosis and cytokinesis during the cell cycle, and their high expression has been reported in solid tumors and hematopoietic neoplasms. Reversine is a synthetic purine analog that acts as a multikinase inhibitor, exhibits selectivity for AURKA and AURKB, and presents a potential antineoplastic activity. The present study aimed to investigate the expression of AURKA and AURKB in primary cells and cell lines derived from ALL patients and to evaluate the cellular and molecular effects of reversine in ALL models. **Materials and methods:** Gene expression data from 12 normal lymphoid cell samples and 136 ALL patients (ALL-B = 82, ALL-T = 54) were obtained from the "AmaZonia!" Database. A panel containing 7 LLA cell lines and 1 healthy peripheral blood mononuclear cell sample was used. For the functional experiments, Jurkat (ALL-T) and Namalwa (ALL-B) cells were exposed to graded doses of reversine for 24, 48 and/or 72 hours. Cell viability was assessed by MTT, apoptosis by annexin V/7AAD labeling and flow cytometry (CF), cell cycle by propidium iodide labeling and CF, proliferation by Ki-67 expression and CF, clonogenicity by autonomous colony formation, autophagy by labeling with acridine orange and CF, morphology and cell size by labeling with DAPI and FITC- α -Tubulin and confocal microscopy, gene expression by PCRq, and protein by Western blot. Statistical analysis was performed by ANOVA test and Bonferroni

post-test. **Results:** AURKB expression was higher in ALL-B and ALL-T patients compared to normal lymphocytes ($p < 0.0001$), and ALL-T was even higher than ALL-B ($p < 0.0001$). AURKA expression did not differ between groups. All evaluated ALL cell lines showed higher expression/activation of AURKA and AURKB compared to healthy cells. In Jurkat and Namalwa cells, reversine treatment significantly reduced cell viability in a dose- and time-dependent manner ($p < 0.05$). IC50 values for 24, 48 and 72 hours of reversine treatment were 10, 8.5 and 3.8 μM for Jurkat cells, and 6.4, 5 and 5 μM for Namalwa cells, respectively. Reversine induced apoptosis in a dose-dependent manner in both cell lines ($p < 0.01$), being Jurkat more sensitive. In the short-term exposure, reversine induced cell cycle arrest in G2/M, reduced proliferation and significantly increased cell size. Long-term or 24-hour exposure to reversine was able to inhibit the formation of autonomous colonies in both cell lines ($p < 0.05$). A dose-dependent increase in autophagic cells was observed upon reversine treatment ($p < 0.01$). In the molecular scenario, reversine reduced AURKA expression, AURKB activity, and SQSTM1/p62 expression, and increased LC3BII levels. **Discussion and conclusion:** AURKB expression is higher in ALL patients. In ALL-T and ALL-B cellular models, reversine exhibits antineoplastic effects by activation of multiple cell death mechanisms: apoptosis, autophagy, and mitotic catastrophe. Our findings suggest that inhibition of multiple kinases, including aurora kinases, by reversine has promising potential for ALL therapy.

373 SARCOMA GRANULOCÍTICO AMIGDALIANO EM LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Rigo SR^a, Silva JPMD^a, Carlotto FM^b, Weber CS^a, Ribeiro AS^a, Portich JP^a, Santos EDD^a, Ribeiro TCM^a, Paz AA^a

^a Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

Introdução: O sarcoma granulocítico (SG) é um raro tumor sólido extramedular, constituído por células precursoras de granulócitos, que pode acometer qualquer parte do corpo. É geralmente localizado, frequentemente associado a leucemia mieloide aguda (LMA). Entre os subtipos, o de menor prevalência é a leucemia promielocítica aguda (LPA). Sua localização na cavidade oral é rara: em uma revisão da literatura encontraram-se apenas 40 casos de sarcoma granulocítico na cavidade oral. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 17 anos, previamente hígida, encaminhada à emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por pancitopenia, odinofagia à direita, otalgia ipsilateral e febre 40°C de início havia 3 semanas. Já havia feito tratamento anterior com antibióticos, sem melhoria. Ao exame físico apresentava-se hipocorada e com amígdala direita com edema e hiperemia. Hemograma inicial com hemoglobina de 7,1 g/dL, 690 leucócitos totais e 59 mil plaquetas. Feita análise de medula óssea, que apresentou presença de 85% de blastos com morfologia de promielócitos anômalos no medulograma, imunofenotipagem compatível com leucemia promielocítica aguda e presença de t(15;17). Feita biópsia de amígdala direita, com histologia e imuno-histoquímica compatível com infiltração de tecido amigdaliano por células blásticas. Foi iniciado o protocolo LPA com ATRA e daunorrubicina. No fim da fase de indução do tratamento, apresentava resolução do quadro amigdaliano ao exame físico. **Discussão:** A LPA representa 10% a 15% de todos os casos adultos de LMA e é caracterizada pela t(15;17)(q22;q21). A associação de SG com leucemia é mais frequente no subtipo monocítico de LMA (2,9%-8%), mas também há associação com leucemia mieloide crônica (3,9%) e crise blástica (4,2%). O tumor precede a uma LMA, durante o seu curso, ou como recidiva de doença, é considerado fator de mau prognóstico. O SG pode acometer qualquer parte do organismo, porém os sítios mais comuns são ossos, tecidos moles, pele, sistema nervoso central (SNC) e linfonodos 4. No subtipo de LPA, a pele e o sistema nervoso central (SNC) são os locais preferenciais de envolvimento extramedular. Entretanto, é uma minoria de pacientes que desenvolve acometimento extramedular. Dessa forma, diagnóstico correto e oportuno pode ser difícil. Um dos fatores que parecem aumentar o risco para acometimento extramedular é a ocorrência da síndrome de ATRA, especialmente na recidiva. No entanto, manifestações da síndrome do ATRA não foram demonstradas em nosso relato de caso e a lesão amigdaliana ocorreu antes do início de qualquer terapia. Conforme a revisão de base de dados no Medline feita por Koudstaal et al., 2016, foram identificados 36 casos comprovados por biópsia que envolveram a cavidade oral de 1883 a 2006. **Conclusão:** Não existem estudos prospectivos randomizados que fo-

quem no tratamento ideal para esse tumor. No entanto, os relatos encontrados na literatura mostram que os resultados da doença são melhores quando a quimioterapia é instituída, com as taxas sobrevida livre de doença comparável à LMA sem o SG. Vários estudos demonstraram que a radioterapia não proporciona benefício adicional.

374 SARCOMA GRANULOCÍTICO HEPÁTICO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Rigo SR^a, Carlotto FM^b, Silva JPMD^a, Weber CS^a, Ribeiro AS^a, Santos EDD^a, Portich JP^a, Ribeiro TCM^a, Paz AA^a

^a Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

^b Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil

Introdução: O sarcoma granulocítico (SG) é um tumor extramedular de células precursoras granulocíticas imaturas, descrito pela primeira vez em 1811, atualmente definido como um subtipo de leucemia mieloide aguda pela Organização Mundial da Saúde. Conhecido anteriormente como cloroma, devido à tonalidade verde gerada pela presença da enzima mieloperoxidase nas células de origem mieloide. Apresenta-se como uma massa nodular sólida, pode acometer qualquer órgão, porém ocorre com maior frequência nos linfonodos, pele, ossos e periósteo, tecidos moles e mamas, ocorre isoladamente ou com acometimento de medula óssea. **Objetivo:** Descrever um caso de paciente com sarcoma granulocítico hepático tratado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 35 anos, encaminhado em abril de 2018 ao ambulatório de hematologia do HCPA por anemia e leucopenia em exames de rotina. Apresentava hemograma com Hb 9,8 g/dL, leucopenia com neutropenia severa e 159 mil plaquetas. Procedida avaliação da medula óssea, com hipocelularidade e alterações displásicas nas 3 linhagens celulares, sem anormalidades citogenéticas. Apresentava critérios para síndrome mielodisplásica e foi classificado como RAEB-II pela classificação da FAB, alto risco pelo escore WHO Prognostic Scoring System (WPSS) e muito alto risco pelo escore prognóstico Revised international prognostic scoring system (IPSS-R), foi vinculado a protocolo de pesquisa com uso de azacitidina e pevonedistat em novembro de 2018. Em janeiro de 2019 procurou atendimento no serviço de emergência do HCPA por aumento de volume da região supraclavicular esquerda, tomografias evidenciaram infiltrado subcutâneo no local, além de derrame pleural bilateral e lesão nodular hepática de 6,5 cm. A biópsia de nódulo hepático demonstrou histologia e imuno-histoquímica compatível com sarcoma granulocítico. Concomitantemente, análise de medula óssea demonstrava aumento de blastos na morfologia e citometria de fluxo. Por evolução da doença, foi retirado do protocolo de pesquisa e iniciou o tratamento com protocolo de quimioterapia de indução com citarabina e daunorrubicina. O SG é tumor composto de células precursoras granulocíticas imaturas, que pode mimetizar massas tumorais de outras etiologias. São mais comuns na LMA e podem estar presentes na leucemia mieloide crônica e doenças mieloproliferativas. Sua presença pode ser atribuída à superexpressão de moléculas de adesão, que na superfície de blastos aumenta sua propensão para a sua penetração tecidual. O comprometimento do trato hepatobiliar é raro e geralmente apresenta-se com icterícia obstrutiva, náusea, vômito e dor no hipocôndrio direito. Conforme a revisão de base de dados no Medline feita por Norsworthy et al., 2016, foram identificados 48 casos comprovados por biópsia que envolveram o fígado, vias biliares ou o pâncreas de 1966 a 2014. Na ausência de estudos prospectivos randomizados, o tratamento padrão para tal tumor não foi estabelecido. No entanto, análises retrospectivas mostram melhores resultados com tratamento quimioterápico, com as taxas sobrevida livre de doença comparáveis à LMA sem o SG. A radioterapia não proporciona benefício adicional, é recomendada somente como um tratamento adjuvante para alcançar controle da doença quando há comprometimento da função do órgão ou erradicação de doença residual após tratamento sistêmico.

375 SARCOMA GRANULOCÍTICO ÓSSEO EM RECIDIVA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: UM RELATO DE CASO

Nóbrega TDR, Pimentel ISE, Nunes VRH, Feres CCP, Brisolla HRGB, Bovolenta VDA, Filho JCPS, Teixeira LLC, Ribeiro AAF, Hamerschlag N

Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Sarcoma granulocítico (SG) ou sarcoma mieloide configura-se um tumor sólido extramedular de células granulocíticas imatu-

ras. É uma entidade rara, que pode ser detectada em qualquer parte do corpo. Constituem-se os sítios mais descritos a pele, o osso e o linfonodo. Seu diagnóstico é dado pela biópsia da lesão, através da citologia, morfologia, imuno-histoquímica e citometria de fluxo. **Objetivo:** Relatar caso de sarcoma granulocítico ósseo em paciente com diagnóstico prévio de leucemia mieloide aguda (LMA) após terapia com 3+7, seguida de consolidação com citarabina em altas doses. **Relato de caso:** Paciente feminina, 64 anos procurou nosso serviço por quadro de fortes dores pelo corpo, associadas a mialgia intensa. Apresentava à entrada hemoglobina 7,7, VCM 88, leucócitos 7.030 (2.882 segmentados com desvio até promielócitos) e plaquetas 14 mil. Em investigação, feito PET-Scan com captação em medula óssea, baço e fígado. Assim, prosseguiu estudo de medula, com resultado compatível com leucemia mieloide aguda categoria de risco favorável, conforme classificação Leukemianet. Iniciado protocolo 7+3 de quimioterapia, com citarabina 100 mg/m² por 7 dias + idarrubicina 12 mg/m² por 3 dias. Seguida de 3 ciclos de consolidação com citarabina 1.500 mg/m². Durante quimioterapia evoluiu com melhoria importante do quadro algico, fadiga e melhora do humor. Em estudo medular ao término de consolidação, ausência de blastos em mielograma, com doença residual mínima positiva (0,38%). Entretanto, passadas 3 semanas, reiniciou quadro de fortes dores pelo corpo, difusa, com limitação importante. Ao laboratório, anemia (Hb 8,6), sem alterações das demais séries, bem como sem blastos circulantes, elevação de provas inflamatórias, fosfatase alcalina e ferritina. Feito estudo medular, normal. Seguido de PET-SCAN, no qual foram detectadas múltiplas lesões difusamente distribuídas no esqueleto axial e apendicular (suv 5,7), captação retroesternal e em apêndice cecal. Procedida apendicectomia e biópsia de lesão retroesternal, compatíveis com sarcoma granulocítico. Diante do diagnóstico, iniciada nova quimioterapia Protocolo MEC. Evoluiu com melhoria importante do estado geral e das dores logo após o 1º dia de quimioterapia, com proposta de consolidação com transplante alogênico não aparentado. **Revisão de literatura:** Sarcoma granulocítico é uma doença incomum, os trabalhos são em sua maioria relatos de caso. Seu primeiro relato data de 1811. Após 42 anos da primeira descrição, recebeu o nome de cloroma, pois suas formas típicas (células imaturas) eram esverdeadas pelos altos níveis de mieloperoxidase. Em 1966, foi rebatizada de sarcoma granulocítico, porque 30% são brancos, cinzentos ou castanhos, dependente do estado de oxidação da enzima pigmentada ou das diferentes concentrações de enzimas celulares. Ocorrem em 2,5 a 9,1% dos pacientes com LMA e 5 vezes menos em pacientes com leucemia mieloide crônica. Sarcomas granulocíticos têm aproximadamente a mesma taxa de ocorrência em ambos os sexos, crianças são mais afetadas do que os adultos: 60% dos pacientes têm menos de 15 anos. Pacientes com SC apresentam prognóstico reservado, cuja terapia ainda não se encontra bem definida, o transplante alogênico de células-tronco é uma opção terapêutica efetiva de primeira linha, pois apresenta maior sobrevida global, com taxa de mortalidade não recidivante de cerca de 17%.

376 SARCOMA HISTIOCÍTICO COM ENVOLVIMENTO ÓSSEO DISSEMINADO: APRESENTAÇÃO INICIAL MIMETIZANDO MIELOMA MÚLTIPLO – A FACE ATÍPICA DE UMA DOENÇA RARA

Albuquerque VJR^a, Faria IJ^b, Ghelfond GII^a, Bruniera FR^a, Ribeiro CDES^a, Lage LAPC^a, Pereira J^a, Rocha V^a

^a Serviço de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

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

Objetivo: Reportar um caso de envolvimento ósseo disseminado em paciente com diagnóstico histopatológico de sarcoma histiocítico (SH), a apresentação inicial mimetizava mieloma múltiplo. Trata-se de um achado incomum e ainda não relatado na literatura no contexto dessa rara doença histiocitária. **Relato de caso:** Homem de 32 anos, previamente saudável, iniciou havia cerca de 30 dias da admissão hospitalar quadro caracterizado por febre, sudorese noturna, perda ponderal de 30 kg no período, fadiga e percepção de tumorações em tronco e segmento cefálico. Evoluiu com dores ósseas generalizadas e nos últimos 7 dias quadro de paraplegia crural flácida, retenção urinária e incontinência fecal. Exame físico revelava nódulos endurecidos em dorso, couro cabeludo, arcos costais e esterno, sem adeno ou visceromegalia associadas. Exames complementares revelaram Hb 6,3 g-dL, 14 x 10⁹

leucócitos (73% neutrófilos, 15% linfócitos e 7% monócitos) e 722 x 10⁹ plaquetas, elevação de provas inflamatórias. Ressonância magnética de coluna total demonstrou múltiplas lesões osteolíticas em diversos corpos vertebrais, fraturas ósseas e mielopatia compressiva. Tomografias computadorizadas demonstraram múltiplas lesões ósseas em vértebras, ossos da pelve e arcos costais, além de componente tumoral com densidade de partes moles aderidas ao 10º arco costal esquerdo. Biópsia óssea evidenciou neoplasia maligna indiferenciada, com imuno-histoquímica positiva para CD45, CD68, CD43, CD99, vimentina, lisozima e ki67+ alto índice, padrão compatível com SH. Avaliação medular não demonstrou alterações, descartou-se LMA com componente monocítico. Pesquisa da mutação BRAF V600E resultou negativa e PETTC mostrou múltiplas captações de 18-FDG em peças ósseas e tumorações com componente de partes moles. Iniciou terapia com radioterapia descompressiva de T5-T9, seguida por poliquimioterapia CHOEP. Após 2 ciclos, houve progressão clínica de doença, experimentou resgate quimioterápico com cladribina e citarabina, faleceu após esse ciclo de tratamento por complicações infecciosas. **Discussão:** O sarcoma histiocítico (SH) é um tipo raro de neoplasia, responsável por menos de 1% de todas as malignidades hematológicas. Além de adenomegalia, a maioria dos casos se apresenta com acometimento extranodal, mais comumente no trato intestinal, pele e partes moles. Envolvimento ósseo secundário é usualmente descrito associado a doença sistêmica e em estágios avançados da doença. Relatamos o caso de um paciente com uma apresentação de SH ainda não descrita na literatura, manifestou-se com acometimento ósseo primário e lesões osteolíticas graves, na ausência de outros acometimentos secundários significativos, bem como múltiplas fraturas vertebrais e síndrome de compressão medular completa, quadro semelhante ao apresentado por portadores de mieloma múltiplo. Esse paciente evoluiu com rápida progressão da doença e óbito, a despeito do tratamento agressivo instituído. **Conclusão:** Relatamos o primeiro caso de sarcoma histiocítico com envolvimento ósseo primário disseminado, apresentação ainda não descrita em literatura médica. Embora rara, essa condição deve entrar no diagnóstico diferencial de pacientes com múltiplas lesões ósseas de natureza lítica, pois seu curso agressivo e prognóstico adverso podem ser melhorados mediante pronto reconhecimento clínico e instituição rápida de tratamento específico.

377 SÍNDROME DE VEIA CAVA SUPERIOR PROVOCADA POR SARCOMA GRANULOCÍTICO MEDIASTINAL: UMA RARA APRESENTAÇÃO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Spelta GDC, Fabbron GG, Cavalcante JPR, Moraes MRM, Souza DNGE, Yamamoto PM, Bortolheiro TC

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O sarcoma granulocítico (SG) é um fenômeno hematológico raro, definido como tumor extramedular de células mieloides imaturas, descrito em 2,5%-9,1% dos casos de leucemia mieloide aguda (LMA) e ocorre de forma concomitante, após ou, mais raramente, antes da infiltração da medula óssea. É mais comum em pele e linfonodos, porém pode surgir em qualquer localização e com apresentações variadas, deve ser sempre considerado na presença de um infiltrado celular atípico. O mediastino é um sítio incomum e, na ausência de doença medular, o diagnóstico pode ser equivocado em até 75% dos casos; os linfomas não Hodgkin são principais diagnósticos aventados. O tratamento baseia-se nos esquemas de quimioterapia usados na LMA, associados ou não à radioterapia, e por vezes seguido de transplante de células-tronco hematopoéticas. **Objetivo:** Devido à raridade do caso, relatar a apresentação clínica, os métodos diagnósticos e ressaltar a agressividade do quadro clínico apresentado nesse sarcoma mieloide primário. **Relato de caso:** SAGC, 36 anos, sexo feminino, admitida com quadro de dor retroesternal, dispneia e tumoração na região supra-axilar direita. Ao exame físico, presença de linfonodomegalias cervicais, turgência jugular e edemas em face e membro superior direito. O tomograma inicial não apresentava citopenias ou células anômalas. Tomografias computadorizadas evidenciavam lesão expansiva em mediastino superoanterior que se estendia até a região cervical, exercia compressão extrínseca de veia cava, associada a volumoso derrame pleural à direita, além de infiltração de hilo e parênquima hepáticos, estruturas pélvicas e ureter com consequente hidronefrose. Biópsia da massa mediastinal com marcação imuno-histoquímica para lisozima,

MPO, CD15, CD43 e CD45; na imunofenotipagem do líquido pleural foram identificadas numerosas e grandes células, basofílicas, com núcleo às vezes clivado e nucléolos evidentes com positividade para CD4, CD11b, CD33, CD36, CD38, CD45 e CD64 fortemente positivo. Biópsia de medula óssea e mielograma não evidenciaram infiltração neoplásica. O diagnóstico conclusivo foi de sarcoma granulocítico com diferenciação monoblástica e iniciado tratamento quimioterápico com protocolo 7+3. Durante a internação, a paciente apresentou quadro de paralisia facial periférica, foi feita avaliação líquórica que evidenciou infiltração neoplásica em sistema nervoso central (SNC). Posteriormente, a paciente evoluiu com neutropenia febril e sepse de foco pulmonar e óbito.

Discussão: Observou-se a heterogeneidade nos locais de infiltração neoplásica, com massas volumosas que provocaram compressões extrínsecas difusas, além de infiltração em SNC, o que gerou maior morbidade e complicou a evolução clínica. Após o tratamento quimioterápico ocorreu regressão importante da massa mediastinal e do derrame pleural, apesar da evolução desfavorável do quadro por complicações infecciosas. **Conclusão:** O SG mediastinal ainda permanece um desafio na prática clínica, tanto do ponto de vista diagnóstico quando da ausência de infiltração medular, como na programação terapêutica. Destaca-se a fundamental cooperação entre hematologistas e patologistas com o objetivo de reduzir os altos índices de erros diagnósticos, já que essa condição é frequentemente confundida com distúrbios linfoproliferativos malignos.

378 THE POLYPHENOL EGCG INDUCES ANTI CANCEROUS EPIGENETIC MODULATION IN LEUKEMIA XENOGRAFT MODEL

Prax MA, Torello CO, Ferro KP, Saad STO

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

Epigenetics refers to heritable and reversible changes in gene expression that do not represent changes in DNA sequence. Among the epigenetics mechanism, DNA methylation and post-translational histone modifications are the principal targets for pharmacologic regulation. Polyphenols represent an important group of phytochemicals found in plants, and more than 8,000 polyphenolic compounds are currently known. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), the most abundant component in green tea, exhibits a wide range of biological and pharmacological properties, such as antioxidant, anti-cancer, anti-infection, and anti-inflammatory activities. In the present study we investigated the molecular mechanisms underlying the pro-apoptotic effects of EGCG and its potential as epigenetic modulator. This study was performed *in vivo* in a human xenograft acute myeloid leukemia (AML) model. EGCG treatment 50 mg/kg of weight reduced tumor volume in 45% when compared to mice treated with vehicle only ($p < 0.05$). The treatment upregulated the pro-apoptotic *BAX*, *BCL2L1*, *APAF*, *NIX* and downregulated anti-apoptotic *MCL1* ($p < 0.05$). In relation to DNA methyltransferases, EGCG reduced DNMT1 protein levels compared to controls, but there was no modification on DNMT3a transcription and protein levels. The treatment also downregulated class I histone deacetylases, HDAC1, HDAC 2 and HDAC 3 at protein levels. Our preliminary results suggest that anti-cancer properties of EGCG may be due in part to DNMT1 and HDACs downregulation, which cooperates with upregulation of pro-apoptotic genes and with the re-expression of tumor suppressors.

379 THE RECOMBINOME OF IKZF1 DELETIONS IN B-ALL

Lopes BA^{a,b}, Barbosa TC^a, Poubel CP^a, Venn NC^c, Sutton RC^c, Palmi C^d, Fazio G^d, Cazzaniga G^d, Emerenciano M^a

^a Molecular Cancer Study Group, Division of Clinical Research, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Laboratory of Immunology and Molecular Biology, Institute of Health Sciences, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil

^c Children's Cancer Institute, Lowy Cancer Research Centre UNSW, Sydney, Australia

^d Centro Ricerca Tettamanti, Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Fondazione MBM, Monza, Italy

Background: Because *IKZF1* deletions ($\Delta IKZF1$) are associated with an increased risk of relapse in patients with B-ALL, the development of

methods for rapid and accurate detection of this alteration has a great clinical impact. Although multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) has been widely used for the evaluation of $\Delta IKZF1$, the method presents certain limitations and high cost. Therefore, a multiplex (M)-PCR has been established for the detection of recurrent $\Delta IKZF1$ ($\Delta 2-3$, $\Delta 2-7$, $\Delta 2-8$, $\Delta 4-7$, $\Delta 4-8$). Since the M-PCR is not able to detect all types of $\Delta IKZF1$, the present study aims to evaluate the breakpoint map of non-recurrent intragenic $\Delta IKZF1$ to update the M-PCR for the diagnosis of this genetic alteration. **Material and methods:** This study included pediatric and adult patients with acute leukemia. Copy-number alterations (CNAs) within *IKZF1* locus were screened using SALSA MLPA P335. Suspicious $\Delta IKZF1$ were confirmed with SALSA MLPA P202 and/or M-PCR, which was used for the investigation of recurrent intragenic $\Delta IKZF1$ ($\Delta 2-3$, $\Delta 2-7$, $\Delta 2-8$, $\Delta 4-7$, $\Delta 4-8$) and non-recurrent alterations. Patient-specific primers were designed for the verification of the later deletions. First, we determined *IKZF1* status in a discovery cohort. After the identification of non-recurrent alterations, we collected B-ALL samples to validate and describe these rarer genetic events. Mapping the breakpoints of such deletions will allow us to update the M-PCR for diagnosis of $\Delta IKZF1$. **Results:** First, we verified *IKZF1* status in 131 patients with B-ALL using the SALSA MLPA P335. Forty patients (30%) had suspicious $\Delta IKZF1$, although 21 patients (16%) had recurrent $\Delta IKZF1$ ($\Delta 1-8$, $\Delta 2-3$, $\Delta 2-7$, $\Delta 2-8$, $\Delta 4-7$, $\Delta 4-8$). The latter group is composed by complete loss of *IKZF1* - $\Delta 1-8$ - ($n = 10$) and intragenic deletions ($n = 11$). The remaining 19 patients presented with diverse types of $\Delta IKZF1$, categorized here as non-recurrent $\Delta IKZF1$. Considering the rarity of this group, we performed an international and multicenter collaboration to collect suspicious non-recurrent deletions. *IKZF1* status was investigated in 848 B-ALL samples, and 17% presented $\Delta IKZF1$. Suspicious non-recurrent deletions were associated with 13% of $\Delta IKZF1$. Detailed analysis using SALSA MLPA P202 revealed that 35% of patients had no $\Delta IKZF1$ at all. The remaining patient samples had $\Delta IKZF1$, which comprised miscellaneous alterations: $\Delta 1$, $\Delta 1-2$, $\Delta 1-3$, $\Delta 1-4$, $\Delta 1-5$, $\Delta 2$, $\Delta 4-6$, $\Delta 5$, and $\Delta 6-8$. **Discussion:** $\Delta IKZF1$ are recurrent in B-ALL. Although MLPA (P335) is an important method for the determination of this genetic alteration, our data highlight the importance of confirmatory methods (MLPA P202 and M-PCR) for the determination of *IKZF1* status. $\Delta IKZF1$ was dismissed in several patients, and its status was reclassified as "wild type" after validation approaches. Although SALSA MLPA P202 and M-PCR are the most appropriate methods for the identification of $\Delta IKZF1$, MLPA screening using a broad panel (P335) provides evidence for other CNAs. For example, they provide the information for risk stratification based on the UKALL-CNA or *IKZF1*^{plus} classifiers. At last, we also aim at updating PCR methods to cover more types of $\Delta IKZF1$, thus providing a straightforward methodology for *IKZF1* diagnosis. **Conclusion:** $\Delta IKZF1$ are a composite of genetic alterations, ranging from complete loss to single-exon deletions. The determination of *IKZF1* status should be validated to avoid false-positive results.

380 UNRAVELING NEW MARKERS FOR PREDICTION OF KMT2A (MLL) REARRANGEMENTS

Lopes BA^{a,b}, Meyer C^c, Marschalek R^c, Emerenciano M^a

^a Molecular Cancer Study Group, Division of Clinical Research, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^b Laboratory of Immunology and Molecular Biology, Institute of Health Sciences, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil

^c Diagnostic Center of Acute Leukemia, Institute of Pharmaceutical Biology, Goethe-University of Frankfurt, Frankfurt, Germany

Background: Chromosomal rearrangements involving the human *MLL/KMT2A* gene are recurrently associated with the disease phenotype of acute leukemia. The presence of distinct *MLL* rearrangements (*MLL-r*) is an independent dismal prognostic factor. The identification of *MLL-r* is routinely based on two main strategies: split-signal fluorescence *in situ* hybridization (FISH) and RT-PCR. Recently, we established a custom NGS panel for the detection of *MLL-r* at the nucleotide level. This allowed us to identify a novel breakpoint cluster region within *MLL*, recurrently fused with *USP2* gene. Considering that *MLL-USP2* fusions are generated by a 0.8 Kb inversion within 11q23, we demonstrated that FISH screening fails to detect this alteration in most of the patients. Therefore, immunophenotyping could be an important method for fast screening of *MLL-r*. Although NG2 marker has been associated with

MLL -r, it has a varying amount of false-negative results. Here we evaluate the transcriptome of acute leukemia samples to analyze differential expression and unravel an appropriate marker for diagnostic routine prediction of MLL -r. **Material and methods:** The TARGET database was used for the identification of a predictive marker for the MLL -r. Clinical and RNA-seq data of B-ALL, AML, and MPAL were retrieved from TARGET. The analyses were performed in R statistical environment. The discovery of a predictive marker for MLL -r in leukemia was based on differential expression analysis using DESeq. The analysis was performed in two cohorts – B-ALL (ALL Phase II) and AML – of the TARGET project. **Results:** A total of 128 B-ALL and 249 AML patients were included, and 52,625 genes were evaluated. A total of 100 and 62 genes were upregulated in B-ALL and AML, respectively [$\log_2(\text{fold-change}) > 2$, and $p > 0.01$]. SKIDA1 gene was the most significantly upregulated gene ($p = 6.4 \times 10^{-7}$), while CSPG4 (coding for NG2) was ranked the 16th position. Among those sixteen most upregulated genes, SKIDA1 also had the highest fold change difference in gene expression while considering both ALL and AML subtypes. In the next step of our analysis, we compared the expression of the top sixteen upregulated genes based on MLL status in three subtypes of acute leukemia. This analysis included MPAL, which presented a high incidence of MLL -USP2 fusions. The CSPG4 presents good performance for estimating MLL -r, however, it was not so accurate for discriminating such alterations in patients diagnosed with B-ALL ($p = 0.058$), AML ($p = 1.8 \times 10^{-7}$), and MPAL ($p = 1.0 \times 10^{-3}$) as compared to SKIDA1 ($p = 0.007$, 1.9×10^{-11} , and 8.0×10^{-6} , respectively). **Discussion:** Although we have established a customized NGS assay for the detection of MLL -r in acute leukemia, this approach is not available for all laboratories working with leukemia diagnosis. Therefore, the frequency estimation of the main MLL partner genes, as well as the development of cheaper and more feasible tools for the determination of MLL -r is important for many labs worldwide. Here, we evaluated which flow cytometry marker would be the most appropriate for the diagnosis of MLL -r, revealing that SKIDA1 could be applied for the identification of MLL -r in different types of acute leukemia. **Conclusion:** Since FISH has limitations for the identification of certain MLL -r – for instance, MLL -USP2 fusions – flow cytometry screening using NG2 or SKIDA1 markers should be considered to avoid false-negative results.

381 USO DE AZACITIDINA E VENETOCLAX NA TERAPIA DE RESGATE EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA RECAÍDA PÓS-TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO

Macedo MCMA^a, Silva RL^a, Souza DNGB^b, Pinotti CS^b, Okada LY^a, Cavalcante JN^a, Russo FT^a, Simões CM^a, Fernandes PA^a, Cançado RD^b

^a Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC), São Paulo, SP, Brasil

^b Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) recaída após transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) apresentam queda da sobrevida em longo prazo de 40% para 5%, com mediana de 2 a 4 meses se não forem tratados. As terapias disponíveis nesse contexto são: segundo TCTH, infusão de linfócitos do doador (DLI), quimioterapia-padrão e agentes hipometilantes (HPM). **Objetivo:** Relatar a experiência de um único centro com uso de azacitidina e venetoclax em três pacientes recaídos pós-TCTH. **Relatos de caso:** WGL, 52 anos, diagnóstico de LMA em abril 2016, FLT3 positiva, submetido a TCTH alogênico aparentado em primeira remissão. Após 17 meses apresentou recaída, feita nova indução associada a midostaurim com remissão completa (RC) sustentada por 9 meses. Devido a nova recidiva, feitos 2 ciclos de vidaza e venetoclax, sem resposta, evoluiu a óbito por neutropenia febril. ES, 62 anos, LMA baixo risco diagnosticada em junho 2016, tratada com quimioterapia-padrão, atingiu RC. Após 25 meses, houve recaída, iniciada nova indução seguida de TCTH alogênico aparentado e manutenção com vidaza, suspensão devido a citopenia prolongada. Recaída após 6 meses, foram iniciados vidaza e venetoclax. Após 2 ciclos, obteve RC sem recuperação hematológica, porém com DRM positiva. Devido a intercorrências infecciosas, cardíacas e citopenia prolongada, a medicação foi suspensa. Evoluiu a óbito por sepse e progressão de doença. NCS, 27 anos, LMA risco intermediário, diagnosticada em fevereiro 2018, feita indução seguida de TCTH haploidentico em primeira remissão. Houve re-

caída após 6 meses, foi feito resgate com quimioterapia convencional, sem remissão, optou-se por iniciar vidaza e venetoclax. Atualmente no 2º ciclo com DRM negativa, porém ainda sem recuperação hematológica completa. **Discussão:** A escolha de HPM em associação ao venetoclax demonstrou altas taxas de respostas em pacientes idosos não elegíveis a tratamento intensivo com RC em 73% dos casos e baixas taxas de mortalidade. Sobre pacientes refratários e recidivados há poucos dados, demonstram taxa de resposta em 21%. Nos casos descritos foi documentada citopenia prolongada (Grau III e IV), o que retardou o tratamento e aumentou intercorrências infecciosas. Os achados evidenciam obtenção de RC e recuperação hematológica incompleta. O grande desafio encontrado nos três casos no contexto do pós-transplante foi o retardo na recuperação hematológica, que dificultou o manejo e favoreceu intercorrências infecciosas. **Conclusão:** Não há um consenso na literatura sobre a melhor estratégia em pacientes recaídos pós-TCTH. A terapia deve ser individualizada e levar em consideração tratamentos prévios e experiência da equipe assistente. Os trabalhos disponíveis são recentes, mas o uso dessa terapia como ponte para um segundo TCTH é promissor. No entanto, fazem-se necessários estudos multicêntricos para melhor avaliação nesse grupo de pacientes, com possível adequação de dose e associação com DLI.

382 USO DO PROTOCOLO VDT-PACE NO TRATAMENTO DE UM PACIENTE COM LEUCEMIA DE CÉLULAS PLASMÁTICAS PRIMÁRIA: RELATO DE CASO

Silva VSF^a, Moura MGM^b

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

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

Introdução: A leucemia de células plasmáticas (LCP) é uma gamopatia monoclonal rara que se caracteriza pela presença de $\geq 20\%$ de plasmócitos no sangue periférico ou uma contagem absoluta de células plasmocitárias $\geq 2 \times 10^9/L$. É classificada em primária ou secundária (progressão leucêmica do mieloma múltiplo) e tem apresentação clínica agressiva. O tratamento envolve o uso de protocolos de quimioterapia intensos seguido de transplante autólogo e alogênico. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com LCP tratado com protocolo VDT-PACE; rever a literatura sobre o tema. **Metodologia:** Revisão de prontuário com levantamento de dados clínicos, laboratoriais, exames complementares e revisão da literatura. **Relato de caso:** CAM, 52 anos, sexo masculino, apresentava havia 3 meses dor em quadril esquerdo, dificuldade de deambular, astenia progressiva e perda ponderal de 5 kg no período. Exames laboratoriais mostravam hiperleucocitose, anemia, plaquetopenia, insuficiência renal e a hematoscopia do sangue periférico (SP) revelou presença de mais de 50% de plasmócitos. A tomografia computadorizada mostrou plasmocitoma no quadril que media $16 \times 10 \times 6,3$ cm e inúmeras lesões líticas. A imunofenotipagem do SP confirmou a presença de 70% de plasmócitos, assim como o mielograma revelou infiltração maciça pela doença e o cariótipo foi normal. O paciente foi transferido para o HEMORIO para receber tratamento e não tinha resultado de eletroforese e imunoeletroforese de proteínas séricas ou urinárias no momento do diagnóstico. Devido ao risco de síndrome de lise tumoral, optou-se por iniciar corticoides com corticoide seguido do protocolo VDT-PACE. É um bloco de quimioterapia agressivo composto por cisplatina, doxorubicina, ciclofosfamida, etoposídeo e dexametasona, em associação com bortezomibe e talidomida. Após o 1º ciclo, o paciente apresentou ótima resposta, com imunofenotipagem do SP sem evidência de plasmócitos e ambas eletroforese e imunoeletroforese de proteínas (sérica e urinária) sem pico monoclonal. Já recebeu o 3º ciclo de VDT-PACE e está em remissão completa, aguardando transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas. **Discussão:** A LCP é uma doença agressiva e em geral tem uma resposta ruim ao tratamento convencional usado para pacientes com mieloma múltiplo. Devido a sua baixa incidência, poucos estudos existem com novas drogas, porém o uso dos inibidores de proteossoma e dos novos imunomoduladores seguido dos transplantes autólogo e alogênico aumentou a sobrevida desses pacientes. **Conclusão:** O tratamento da LCP continua a ser um desafio, porém o uso de protocolos mais intensos e com novas drogas como o VDT-PACE parece ser a melhor opção para esses pacientes.

383 VELCADE E PEGASPARGASE, UMA OPÇÃO PARA LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA T REFRATÁRIA: RELATO DE CASO

Gurgel LA^a, Fernandes MGB^a, Benevides FLN^a, Jacinto VHL^b, Lopes GS^b, Barroso KSN^a

^a Hospital OTOclínica, Fortaleza, CE, Brasil

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

Objetivos: Relatar uso de protocolo de quimioterapia em paciente adulto jovem com leucemia linfóide aguda (LLA) T refratária a primeira indução. Descrever os resultados e o perfil de toxicidade. **Material e métodos:** Paciente masculino, 24 anos, com diagnóstico de leucemia linfóide aguda T em fevereiro de 2019. Na admissão apresentava: 154.900 leucócitos com 35% de blastos, plaquetas de 35.000/mm³ e hemoglobina 13,5 g/dL. Na citometria do diagnóstico evidenciados 83% de blastos com o seguinte fenótipo: CD3 citoplasmático e de membrana positivos, CD7, CD2, CD4 e CD8 positivos, sem expressão do CD1a, compatível com LLA de células precursoras T, cariótipo 46XY. Sem infiltração de sistema nervoso central. Após citorredução com corticoide, iniciou HYPERCVAD bloco 1A, sem grave intercorrência durante a internação. Doença residual mínima (DRM) pós-indução: 0,3% para o fenótipo anômalo. Fez bloco 1B do HYPERCVAD, apresentou recuperação medular com blastos, confirmou a recaída morfológica da doença de base. Após revisão da literatura, iniciado o protocolo publicado por Nachimias et al., 2018, com nortezomibe 1,3 mg/m² no D1, D4, D8 e D11, vincristina 1,5 mg/m² (dose máxima de 2 mg) D1, D8, D15, D22, doxorubicina 60 mg/m² no D1, dexametazona 10 mg/m² do D1-D14, pegaspargase 2.500 U/m² no D1, D8, D11, D22 (dose máxima de 3750 U) e quimioterapia intratecal no D1 e D15. **Resultados:** Paciente apresentou neutropenia febril, sem instabilidade hemodinâmica, foi iniciado piperacilina+tazobactam e posteriormente escalonado para meropenem por febre persistente. Não feito pegaspargase do D8 por hipofibrinogenemia. No D11: apresentou evacuação com melena secundário a distúrbio de coagulação, foi transfundido crioprecipitado e plasma fresco congelado. Permaneceu na UTI por 4 dias para melhor monitoramento. Necessitou também de transfusão de hemácia e plaqueta. No D22, com melhoria importante do quadro clínico, feita a segunda dose da pegaspargase. Não ocorreu outro tipo de toxicidade. A DRM pós esse protocolo veio negativa. Paciente fez transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico aparentado, com condicionamento com irradiação corporal total. D30 pós-TCTH com DRM negativa. **Discussão:** A LLA T é uma doença de mau prognóstico. Devemos almejar encaminhamento precoce para TCTH com DRM negativa com o menor número de induções possível, para alcançar melhores resultados. O protocolo exposto acima mostra resposta completa de 55%. Evidencia-se também um perfil de toxicidade tolerável. Os artigos têm um número de pacientes pequeno, mas os resultados são promissores. A redução de dose da pegaspargase, neste caso, não reduziu a eficácia do protocolo. **Conclusão:** A opção por um novo protocolo de indução para LLA com drogas de fácil acesso no Brasil, com baixo perfil de toxicidade e boas taxas de resposta completa, deve ser considerada.

384 VENETOCLAX COMBINED WITH HYPOMETHYLATING AGENTS OR LOW-DOSE CYTARABINE FOR ACUTE MYELOID LEUKEMIA AND HIGH-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROMES: REAL WORLD DATA FROM TWO INSTITUTIONS

Mendes RFP^a, Fatobene G^{a,b}, Tucunduva LTCM^a, Novis YAS^a, Silva CAR^a, Rocha VG^a

^a Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital 9 de Julho, São Paulo, SP, Brasil

Background/Objective: Recent studies have shown a relevant place for venetoclax combined with hypomethylating agents (HMA) or low-dose cytarabine (LDC) in the first-line treatment of acute myeloid leukemia (AML), especially in medically unfit patients and high-risk disease. Other studies have shown encouraging efficacy of such a combination in relapsed/refractory AML. Herein we report our clinical practice data in patients using venetoclax for AML and high-risk myelodysplastic syndromes (MDS). **Patients/Methods:** Twelve adult patients treated in two Brazilian centers (Hospital Sírio-Libanês and Hospital 9 de Julho) from June 2018 to May 2019 were included in this report. **Results:** Median

age was 72 years old (range 24-86). Seven patients were male. Median follow-up time was 4 months (1.1-8.0). At the time of treatment, four patients had complex karyotype, two monosomal karyotype, and five TP53 mutations (some subjects had more than one high-risk feature). Nine patients had AML, of whom two were treatment-naïve, and seven had relapsed/refractory disease, including three cases of post-allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) relapse. Relapsed/refractory AML patients had a median of two previous lines of treatment (1-4). The remaining three patients had MDS with excess blasts, all with very high-risk IPSS-R, one treated in first-line and two with disease recurrence after using hypomethylating agents' monotherapy. Venetoclax was administered at 400-600 mg daily (doses were reduced to 100-200 mg daily if coadministration of strong or moderate CYP3A inhibitors) in combination with azacitidine (n = 4; 75 mg/m², days 1-7, IV or SC), decitabine (n = 6; 20 mg/m², days 1-5, IV) or low-dose cytarabine (n = 2; 20 mg/m², days 1-10, SC). Ten evaluable patients achieved complete response (CR) or complete response with incomplete count recovery (CRi) after a median time of 41 days (23-158). Four AML patients bearing chemorefractory disease or high-risk cytogenetics underwent allogeneic stem cell transplant after achieving CR/CRi. Three cases of post-allogeneic HCT AML relapse received venetoclax treatment combined with decitabine and two of them also received donor lymphocyte infusions, all achieving CRi. There were three deaths, all after allogeneic HCT: one patient from disease progression (pre-transplant use of venetoclax); one from disseminated antiviral-resistant herpes simplex virus; and one from septic shock by multidrug-resistant bacteria. Among patients who received post-allogeneic HCT venetoclax-based therapy, no case of new or worsening GVHD occurred. There was only one case of disease relapse while on venetoclax-based therapy (after five months). **Discussion/Conclusion:** Despite the limited number of patients, short follow-up time and heterogenous clinical settings, therapy including venetoclax seemed to yield encouraging results, even in heavily treated refractory AML patients. Venetoclax may be useful in the relapsed/refractory AML setting as a bridge to allogeneic HCT.

385 VENETOCLAX HAS LIMITED EFFICACY IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELLS HARBORING JAK2 ACTIVATING MUTATIONS

Vicari HP^a, Lima K^a, Carlos JAEG^a, Silva JCL^a, Traina F^b, Machado-Neto JA^a

^a Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^b Department of Medical Images, Hematology and Clinical Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Objectives: Activation of JAK2/STAT signaling pathway is a hallmark of most cases of classic Ph-negative myeloproliferative neoplasms (MPN), including essential thrombocythemia, polycythemia vera, and primary myelofibrosis. These diseases are characterized by excessive proliferation of myeloid progenitors and have a heightened risk for acute myeloid leukemia (AML) transformation. The constitutive activation of JAK2 pathway by the V617F mutation induces BCL2 and BCL2L1 (BCL-XL) expression, anti-apoptotic proteins that play an important role in cell survival. These proteins regulate the permeability of the outer membrane of mitochondria, inhibiting the release of pro-apoptotic factors like cytochrome-C. Thus, BCL2-related proteins play a major role in the maintenance of antiapoptotic microenvironment favorable to the survival of AML blasts. Venetoclax (ABT-199) is a small selective BCL2 inhibitory molecule that promotes intrinsic apoptosis. This drug has been granted breakthrough designation by the FDA (Food and Drug Administration) for relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion, and, has currently been highly promising for treatment of AML in combination with hypomethylating agents or chemotherapy. The aim of the present study was to investigate the dose- and time-responses to venetoclax in JAK2^{V617F}-positive leukemia cells. **Material and methods:** AML cell lines harboring JAK2^{V617F}-mutation, SET2 and HEL, were exposed to increasing doses of venetoclax (0; 0.1; 0.5; 1; 5; 10 and 50 µM) for 24, 48 and 72 hours. The vehicle, DMSO, was used at the same concentration as the highest dose of the drug of interest as a negative control. Cell viability was assessed by the methylthiazolotetrazolium (MTT) assay. The 50% inhibitory concentration (IC₅₀) was established by linear regression and statistical

analysis was performed by ANOVA and Bonferroni post-test using GraphPad Prism software. A p-value < 0.05 was considered significant. **Results:** In HEL and SET2 cells, venetoclax treatment significantly reduced cell viability in a dose- and time-dependent manner ($p < 0.05$; from the dose of 5 and 10 μM for HEL and SET2 cells, respectively). The IC_{50} values for 24, 48 and 72 hours of venetoclax treatment were 7.3, 4.8 and 5.6 μM for HEL, and 11.1, 10.6 and 10.4 μM for SET2 cells, respectively. **Discussion:** JAK2/STAT signaling pathway plays a central role in the MPN physiopathology contributing to cell proliferation, survival, and differentiation. Given the importance of BCL2 as an anti-apoptotic protein in hematological malignancies pathogenesis and response to therapy, venetoclax has been changing current paradigms of hematological cancer treatment, especially in AML. **Conclusion:** In JAK2^{V617F}-positive leukemia cells, venetoclax presents higher IC_{50} than that described for other AML models, suggesting that in monotherapy its efficacy is limited. Notably, HEL cells, which are usually resistant for JAK2 inhibitors compared to SET2 cells, were more sensible to venetoclax. Further studies combining venetoclax and other antineoplastic agents are of interest in this context. Supported by FAPESP and CNPq.

386 VENETOCLAX: CHARACTERIZATION OF POTENCY AND EFFICACY IN A DOSE- AND TIME-DEPENDENT MANNER IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELLULAR MODELS

Lima K^a, Vicari HP^a, Carlos JAEG^a, Silva JCL^a, Hirakata C^a, Traina F^b, Costa-Lotufo LV^a, Machado-Neto JA^a

^a Department of Pharmacology, Institute of Biomedical Sciences, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

^b Department of Medical Images, Hematology and Clinical Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Objectives: Venetoclax (ABT-199), a selective inhibitor of BCL2, has been introduced in clinical practice for the treatment of patients with acute myeloid leukemia (AML). It is noteworthy that older AML patients who respond poorly to standard induction therapy have been eligible for the combined treatment of epigenetic modulators and venetoclax, which has shown reasonable results in a fraction of patients, including those with unfavorable molecular markers (mutations on TP53 or FLT3-ITD). At the molecular level, venetoclax inhibits BCL2 protein, which is a protein overexpressed in leukemia cells and triggers the intrinsic pathway of apoptosis. To model the mechanisms of resistance (intrinsic or acquired) to venetoclax and establish preclinical models for this drug in our center, in the present study we aimed to characterize the dose and time response in a panel containing four AML cell lines.

Material and methods: MOLM13, MV4-11 (both FLT3-ITD positive), Kasumi 1 [t(8;21) and KIT-mutated], and OCI-AML3 (NPM1- and DNMT3A-mutated) leukemia cell lines were used. Methylthiazolotetrazolium (MTT) assay was used to detect the 50% inhibiting concentration (IC_{50}) upon exposure to graded doses of venetoclax (0; 0.1; 0.5; 1; 5; 10 and 50 μM) for 24, 48, and 72 hours. The data obtained from at least 3 independent experiments analyzed by linear regression for determination of IC_{50} and statistical analysis was performed by ANOVA and Bonferroni post-test using GraphPad Prism software. A p-value < 0.05 was considered significant. **Results:** MOLM13 and MV4-11 cells were the leukemia cell lines most sensible to venetoclax, with the IC_{50} values < 0.1 μM for all times analyzed ($p < 0.0001$). In Kasumi 1 and OCI-AML3 cells, venetoclax significantly reduced cell viability in a dose- and time-dependent manner ($p < 0.05$). The IC_{50} values for 24, 48 and 72 hours of venetoclax were 6.8, 5.4 and 5.4 μM for Kasumi 1, and 42, 36 and 11 μM for OCI-AML3 cells, respectively. **Discussion:** Our results are consistent with previous literature data and provide additional information regarding dose- and time- response to venetoclax in leukemia cellular models. FLT3-ITD positive cells were the most sensitive; an interesting fact, since this mutation confers poor prognosis to AML patients, while Kasumi 1 cells display intermediate resistance. Thus, MOLM13, MV4-11, and Kasumi 1 cells would be the models for resistance induction and the study of acquired resistance to venetoclax. OCI-AML3 cells were a priori resistant to venetoclax and represent a model of intrinsic drug resistance. **Conclusion:** In the present study, the dose- and time-response to venetoclax in four AML cellular models were established, and it was also determined: two sensitive models (MOLM13 and MV4-11), one intermediate response model (Kasumi 1), and one drug-

resistant model (OCI-AML3). These findings may direct the modeling to test specific hypotheses involving venetoclax therapy in AML.

387 VITAMINA D E NILOTINIBE NA MANUTENÇÃO DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA NEGATIVA DA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) COM CROMOSSOMO PHILADÉLFIA POSITIVO (PH +)

Sthel VM, Vicari P, Arce I, Medeiros JB, Paiva VF, Olcese APD, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A vitamina D participa de funções celulares críticas, tais como proliferação, apoptose e diferenciação, altera a resposta inflamatória. A sua deficiência parece ter papel prognóstico em oncologia, especialmente em neoplasias com forte interação com sistema imunológico (melanoma, linfoma folicular e difuso de grandes células B). Por outro lado, a LLA ph+ representa cerca de dos adultos diagnosticados e o tratamento com inibidores de tirosina quinase (ITK) tem melhorado os resultados clínicos, é geralmente associado a protocolos de quimioterapia de alta intensidade. A toxicidade costuma ser o fator limitante, principalmente para idosos. **Objetivos:** Relatar 3 casos de LLA precursor B Ph+ em uso de nilotinibe (400 mg 12/12), dexametasona (40 mg/dia/4 dias, redução para 20 mg dia/30 dias e desmame posterior) e vitamina D 50.000 UI dia após bloco ímpar do protocolo de quimioterapia (QT) Hyper-C-VAD. Todos fizeram imunofenotipagem por citometria de fluxo (IF-CF) e reação em cadeia da polimerase (PCR) para BCR/ABL. **Relato de caso 1:** Homem, 66 anos, Ph+(p190), em 03/2015: leucócitos = 19.890 (37% blastos), vitamina D = 27,7 ng/mL, DHL = 257 U/L, QT suspensa por perda do performance status. DRM (PCR e IF-CF) negativa, líquido sem infiltração, até o momento apresenta resposta molecular completa. **Relato de caso 2:** Homem, 67 anos, Ph+(p210) em 11/2018: Hb = 9,6 MmHg, plt = 60.000, L = 4180 (9% blastos), vitamina D = 10 ng/mL, DHL = 620 U/L, QT suspensa por intercorrência infecciosa e perda do performance status. DRM (IF-CF) negativa e PCR com redução de 4 LOG após 3 meses de manutenção, líquido sem infiltração. **Relato de caso 3:** Homem, 41 anos, Ph+(p210), 06/2019: Hb = 10,4 MmHg, plt = 34.000, L = 53.430 (59% blastos), vitamina D = 26,9 ng/mL, DHL = 281 U/L. DRM (IF-CF) negativa e PCR inconclusivo, líquido sem infiltração. Aguarda tipagem HLA de irmã. **Discussão:** A presença da t(9;22) (p190 ou 210) é considerada o fator desencadeador da reprodução celular. Contudo, não se pode esquecer que os primeiros casos descritos de remissão molecular foram com uso de interferon alfa. O aumento da resposta imune parece estar ligado diretamente ao resultado de remissão completa. Os receptores de vitamina D são expressos em várias células do sistema imune e a literatura tem reportado a associação do baixo nível de vitamina D com vários distúrbios imunológicos. A descrição da inibição dos linfócitos NK com uso de ITK pode ser sobreposta com uso de altas doses de vitamina D. Nos 3 casos observamos rápida resposta hematológica com redução drástica e até negativação do transcrito BCR/ABL. Acreditamos que houve aumento da resposta imunológica com a reposição de vitamina D. **Conclusão:** O uso de altas doses de vitamina D pode aumentar a resposta hematológica e molecular dos pacientes portadores de LLA precursor B Ph+.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

388 A NOVEL PHASE-3 ADAPTIVE TRIAL DESIGN (ATD) FOR HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES IN ADULTS: RIGOSERTIB (RIGO) INSPIRE STUDY IN HIGHER RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROME (HR-MDS)

Pinheiro RF^a, Magalhães S^a, Veloso E^b, Adesanya R^c, Parris M^c, Pinheiro YV^d, Souto EX^a

^a Núcleo de Pesquisa em Medicamentos, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil

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

^c Onconova Therapeutics Inc.

^d Instituto Goiano de Oncologia e Hematologia (INGOH), Goiânia, GO, Brazil

Background: It is an established fact that patients with HR-MDS have a dismal prognosis after failure of hypomethylating agents (HMAs) (Zeidan 2014), with median overall survival (OS) of < 6 months (Prebet 2011) and currently no approved second-line therapy (Garcia-Manero 2016). RIGO is a unique targeted therapy that inhibits PI3K and PLK signaling pathways by binding directly to the Ras-binding domain (Athuluri-Divakar 2016), and in vitro cytotoxicity studies have demonstrated synergy with azacitidine (AZA) (Cosenza 2015). Targeted therapy with novel mechanisms of action, combination strategies, as well as innovative study designs, are all needed to expedite and address the high unmet medical need in patients with HMA refractory HR-MDS. INSPIRE is an example of a study with a novel compound and a unique ATD that is currently under ANVISA review and pending approval; it will open for enrollment in 17 centers in Brazil in 2019. **Methods:** INSPIRE (NCT02562443) is an on-going Ph3 trial in patients with HR-MDS after HMA failure. Patients are randomized in a 2:1 ratio to RIGO or physician's choice of treatment. Key inclusion criteria: age < 82 years; MDS classified as RAEB-1, RAEB-2 or RAEB-t; ≥ 1 cytopenia; patient demonstrated progression any time after initiation of HMA treatment, or intolerance to HMA, or failure to achieve complete remission (CR), partial remission (PR), or hematologic improvement (HI) after six 4-week cycles of AZA or either four 4-week or four 6-week cycles of DAC, or relapse after initial CR, PR or HI; duration of prior HMA ≤ 9 cycles within 12 months; and last dose of HMA ≤ 6 months before enrollment. The first endpoint of overall survival (OS) will be tested sequentially in the intent to treat (ITT) population and the IPSS-R very high-risk (VHR) subgroup. Second endpoints are OS in patients with monosomy 7 or trisomy 8, overall response, quality-of-life, and HI. Initial sample size was 225 patients with pre-planned (PP) interim analysis (IA) after 88 deaths. INSPIRE featured an ATD with Sample Size Re-estimation (SSRE) to 360 patients and 288 OS events after IA by the Independent Data Monitoring Committee (IDMC). This ATD is advantageous as it allows for SSRE and adjustment when there is a high variance in estimating the true effect of the drug under investigation which can result in underpowering of the study. The IDMC had several options following IA, including continuing the study as planned, discontinuing for futility or safety, trial expansion using PP SSR, and continuing only for pre-defined VHR subgroup. Investigators remain blinded to the specific IA results. INSPIRE topline data is expected 1H 2020. **Conclusions:** Based on the IA with ITT result in "Promising zone" (04-30 SAP 2016), the IDMC recommended continuation of the trial with a 1-time expansion in enrollment using PP SSR that increased sample size from 225 to 360 randomized HR-MDS patients with original trial eligibility. ATD utilizes accumulating data from on-going trial to inform on appropriate modification of certain aspects of the trial without undermining the validity and integrity of the data while preserving type-1 error. INSPIRE ATD represents an advantageous approach for other novel agents to consider during the transition from Ph2 to Ph3 trials in rare hematological diseases.

389 ALOIMUNIZAÇÃO NA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Lievore R

Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

Objetivo: Avaliar a prevalência de aloanticorpos identificados em nossos pacientes com Síndrome Mielodisplásica atendidos ou amstras encaminhadas ao HEMOES. **Material e método:** Avaliamos um total de 87 pacientes atendidos ou amstras encaminhadas ao HEMOES no período de 2013 a 2019. A metodologia empregada foi em Gel Centrifugação: Diaclon ABO/D+Prova Reversa, Diaclon Rh-Subgrupos+K, ID-NaCl/ENZ/AF, ID-LISS/Coombs, ID-Antigen Profile I, ID-Antigen Profile II, ID-Antigen Profile III, ID-Diacell ABO A1,B, ID-Diacell I,II, ID-Diacell Ip,IIp,IIIp, ID-Diapanel, ID-Diapanel-P, ID-Anti-D, ID-Diluent 1 e ID-Diluent 2. **Resultados:** Obtivemos a seguinte prevalência de aloanticorpos identificados em nossos 87 (n positivos = 23) (26,4%) pacientes com Síndrome Mielodisplásica: anti-D (n = 2) (8,7%), anti-C (n = 1) (4,3%), anti-E (n = 4) (17,4%), anti-c (n = 2) (8,7%), anti-K (n = 5) (21,7%), anti-Jk^a (n = 1) (4,3%), anti-Le^a (n = 3) (13,0%), anti-Di^a (n = 3) (13,0%), anti-E+K (n = 1) (4,3%) e anti-E+Di^a (n = 1) (4,3%). **Discussão:** Observamos maior prevalência dos anticorpos contra os Sistemas Rh e Kell, o que está de acordo com aquela que encontramos na literatu-

ra. Encontramos também uma prevalência maior do anticorpo anti-Di^a, diferente da frequência encontrada na população com descendência europeia, mostrando a miscigenação da nossa população (com influência principalmente indígena). Foram encontrados, também, dois casos com associação de anticorpos, mostrando, assim, o risco de aloimunização por múltiplos anticorpos que estes pacientes estão sujeitos com as várias transfusões recebidas. **Conclusão:** Assim, os pacientes com Síndrome Mielodisplásica necessitam receber Concentrado de Hemácias com Fenotipagem Estendida para evitar que evoluam para esses casos de aloimunizações, tornando, dessa forma, a transfusão sanguínea mais segura e menos laboriosa.

390 ANÁLISE DE FATORES PROGNÓSTICOS NÃO HEMATOLÓGICOS E SUA RELAÇÃO COM A IDADE EM PACIENTES COM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

Aguiar APN, Mendonça PS, Mota AGM, Falcão LB, Andrade RS, Magalhães SMM

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

Objetivo: Analisar fatores prognósticos não hematológicos em pacientes com síndromes mielodisplásicas (SMD) e sua relação com a idade. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo transversal realizado com pacientes recém-diagnosticados com SMD atendidos em um hospital de ensino, de maio de 2016 a março de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Walter Cantídio/UFC (1.513.488). Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a idade: < 65 anos e ≥ 65 anos. Avaliamos a presença de comorbidades, desnutrição (por circunferência da panturrilha, força de prensão palmar e ingestão alimentar habitual), fragilidade (Clinical Frailty Scale - CFS) e síndrome metabólica (SM). **Resultados:** Foram incluídos 102 pacientes com SMD (22,5% com idade < 65 anos e 77,5% com idade ≥ 65 anos). A idade média de todos os pacientes com SMD foi de 72,0 anos \pm 11,6. A maioria dos pacientes era do sexo feminino 62,3% (n = 64). Os pacientes foram classificados como 41,2% SMD-DM, 15,7% SMD-EBI, 11,8% SMD-SA-DM, 9,8% SMD-DU, 7,8% SMD-EBII, 4,9% SMD-SA-DU, 4,9% t-MDS e 3,9% SMD com del5q- isolado. Pacientes idosos (≥ 65 anos) apresentaram prevalência significativamente maior de comorbidades, polifarmácia, síndrome metabólica, fragilidade e desnutrição quando comparados a pacientes mais jovens (< 65 anos). Fragilidade (p = 0,014), cardiopatia (p = 0,038) e SM (p = 0,049) foram associadas à dependência transfusional, um fator de mau prognóstico bem estabelecido na SMD. **Discussão:** SMD é uma doença que afeta predominantemente os idosos. A população deste estudo foi composta principalmente por pacientes idosos (77,5%), com apenas 22,5% com idade < 65 anos; a baixa prevalência da doença em indivíduos mais jovens é conhecida. Em um estudo retrospectivo com 587 pacientes com SMD, apenas 14,1% de todos os pacientes tinham menos de 50 anos (Marisavljevic et al., 2014). No geral, hipertensão arterial sistêmica e diabetes mellitus foram as comorbidades predominantes nos pacientes avaliados (82,3% e 40,5%, respectivamente). Recentemente, nosso grupo mostrou resultados semelhantes em relação à prevalência de dislipidemia, diabetes, hipertensão e polifarmácia em indivíduos com SMD mais velhos e com menor risco em uma análise comparativa entre pacientes brasileiros e italianos (Mendonça et al., 2018). Em pacientes com SMD, a fragilidade tem se mostrado comum e um importante fator prognóstico. Buckstein et al. (2016) avaliaram a fragilidade em 445 pacientes com SMD pela Clinical Frailty Scale (CFS) e medições físicas e mostraram que a fragilidade se correlacionava com comorbidades e IPSS-R com uma associação independente com a sobrevivência na análise multivariada. No presente estudo, 31,4% de todos os pacientes com SMD foram classificados como frágeis. No presente estudo, indicadores significativamente maiores de declínio funcional (CSF e força de prensão manual) e nutricional (circunferência da panturrilha e menor ingestão calórica habitual) foram mostrados entre os idosos com SMD. Neste estudo, a prevalência de SM foi maior entre idosos. Alguns estudos fornecem fortes evidências do impacto negativo da SM sobre o prognóstico do câncer. **Conclusão:** Encontramos uma associação significativa com comorbidade, polifarmácia, fragilidade e desnutrição em idosos com SMD. É altamente recomendável que todos os pacientes tenham uma avaliação geriátrica cuidadosa dos fatores não hematológicos no momento do diagnóstico e durante o curso da doença.

391 AVALIAÇÃO DO CARIÓTIPO NA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA EM PACIENTES DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO

Oliveira ALM, Nascimento SB, Figueiredo MF, Siqueira IVM, Kang HC

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

Introdução: Síndrome mielodisplásica (SMD) é definida como desordem das células-tronco hematopoéticas, caracterizada por uma hematopoese inefetiva. A incidência da doença ainda não é muito bem estabelecida em algumas regiões do mundo. O diagnóstico é realizado através de achados morfológicos no sangue, medula óssea, além da citogenética. **Objetivo:** Avaliar o cariótipo de pacientes com suspeita de síndrome mielodisplásica do HUAP para caracterização citogenética dos mesmos e a associação com os demais dados obtidos do prontuário. **Material e métodos:** Foram investigados 14 pacientes com suspeita de SMD no período de junho de 2017 até setembro de 2018, agendados para mielograma no Serviço de Hematologia Clínica. A amostra de medula óssea (MO) foi necessária para o preparo da cultura de células e das bandas G. Após essa etapa, foi feita a preparação das lâminas e análise cromossômica dessas amostras. As características sociodemográficas e clinicopatológicas foram obtidas através de um breve questionário e prontuário desses indivíduos. **Resultados:** Os dados demográficos revelam que dos 14 pacientes, 78,57% eram do sexo feminino e 21,42% do sexo masculino, com idade média de 60,1 anos. Houve um predomínio de pardos (50%) e casados (42,85%) e do município de procedência São Gonçalo (57,14%). A maioria dos pacientes era sem instrução ou tinha o ensino fundamental incompleto (42,85%) e eram empregadas domésticas (50%). Os achados clínicos revelam cansaço (57,14%) e hipertensão arterial (57,14%) como sintoma e comorbidade mais frequentes, respectivamente. Nos achados laboratoriais, 71,42% dos pacientes apresentaram a taxa de Hb abaixo de 10 g/dL, 71,42% apresentaram contagem absoluta de neutrófilos menor que 1.800/ μ L e em 50% a contagem de plaquetas abaixo de 100.000 μ L. Todos os pacientes realizaram exames de sangue, mielograma e biópsia de MO, cujos resultados foram, predominantemente, pancitopenia (50%) e alterações displásicas da MO, respectivamente. Na análise citogenética, foram comparadas lâminas de mielograma de sete pacientes e testados diferentes tempos de incubação de cultura. Em dois pacientes com medula hiperplásica e figuras de mitose nos tempos de incubação de 0h e 24h foram observadas metáfases. Outros dois pacientes apresentaram uma medula hipocelular, ausência de figuras de mitose e não houve a obtenção de metáfases. Por fim, três pacientes apresentaram uma média celularidade e, em todos os tempos (24h, 48h e 96h), foram encontradas metáfases. **Discussão:** A atual conduta terapêutica da SMD a separa grupos de baixo e alto risco. Contudo, na população estudada, a discriminação dos pacientes de acordo com as classificações não é feita, principalmente por falta de conclusão diagnóstica. Uma única paciente do nosso estudo apresentou como resultado do mielograma e do exame histopatológico os diagnósticos de aplasia de MO e aplasia/SMD hipoplásica, respectivamente. Clinicamente, SMD hipoplásica e aplasia de MO podem ser confundidas por acentuadas citopenias. Apesar de toda complexidade, a citogenética aparece como um procedimento de valor principalmente em casos como alteração nos cromossomos 5, 7 e 8, reforçando a necessidade do exame. **Conclusão:** Os ajustes realizados no novo protocolo de realização de cultura levaram à melhora importante na qualidade das metáfases enquanto a análise das características sociodemográficas e clinicopatológicas foi apenas descritiva devido a limitações no estabelecimento de correlações.

392 BEHAVIORAL CHANGES OF IL33 AND THE OVEREXPRESSION OF IL-6 IN MARROW ENVIRONMENT OF MDS

Mota AGM, Wong DVT, Oliveira RTG, Pinheiro RF, Junior RCPL, Aguiar APN, Falcão LB, Mendonça PS, Magalhães SMM

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

Cytokines are a group of small proteins divided into families according to the structure and the specificity and composition of their receptor complexes. As well described, the activity and regulation of the immune system is coordinated by the action of

cytokines. The overexpression of IL-6 has been found in tumour environment and it has been correlated with proliferation and differentiation of malignant cells in several types of cancer such as colorectal cancer, breast cancer, and others. High levels of IL-6 are associated with aggressive tumour growth, effect on inflammation, immune response, hematopoiesis, and response to therapies in many types of cancer. Furthermore, there are studies that show IL-6 linked with mechanisms of proliferation, angiogenesis, metastasis and besides that with the metabolism of cancer cells. Discovered in 2005, IL-33 is a new member of the IL-1 family of cytokines which is related to the activation of many immune cell types of immune systems. IL-33 in hematological malignancies such as leukemia and MDS still remains widely unknown. Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of acquired clonal disorders of stem cell, with an alteration of hematopoiesis efficiency. Currently, proinflammatory cytokines have been associated with the development and progression of MDS. In this study, we therefore measured IL-6 and IL-33 levels in patients with MDS and the findings were associated with clinical factors. The study included 101 patients with MDS (median age, 71.8 years; range 38-98 years; 64.4% female) and 59 healthy people as the control group. We are the first to evaluate IL-33 levels as a potential biomarker in MDS. The initial stage of MDS is characterized by high levels of pro-inflammatory cytokines, whereas the advanced stage is characterized by prevalence of anti-inflammatory cytokines. Thus, in this case, IL-33 is acting as a pro-inflammatory cytokine. Studies involving inflammatory profile may contribute to develop effective therapeutic regimens, especially because the development of immunomodulatory therapies has been associated with the improvement of hematopoiesis, and consequently, the decrease of AML progression. Finally, these findings are only the beginning of the discovery to be elucidated and to reveal the opposing roles of some cytokines, especially IL-33 in hematological malignancies as MDS.

393 CITOPENIAS PERIFÉRICAS – QUANDO ELAS REALMENTE SÃO SMD? RESULTADOS PRELIMINARES

Santos-Junior GBD^a, Oliveira JVG^a, Silva NL^a, Silva DN^a, Almeida CAC^b, Cruz GS^a, Nogueira JB^c, Passos OCMB^d, Caldas LM^c, Schimiguel DM^a

^a Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brasil

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

^c Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE), Aracaju, SE, Brasil

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

Objetivos: A síndrome mielodisplásica (SMD) é uma doença clínica e morfológicamente heterogênea, que muitas vezes apresenta diagnóstico complexo. Por ser, na maioria dos casos assintomática, os pacientes buscam atendimento médico para realizar exames de rotina e acabam descobrindo de forma acidental a doença. Citopenias periféricas isoladas são comumente confundidas com SMD, aumentando as demandas de solicitações de exames confirmatórios mais caros e complexos, como a imunofenotipagem e a citogenética, que frequentemente não confirmam as suspeitas clínicas iniciais. Por outro lado, a precocidade no diagnóstico da SMD proporciona benefícios aos pacientes, que são acompanhados por profissionais especializados e, dependendo da estratificação de risco, iniciam rapidamente o tratamento. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi analisar as citopenias periféricas suspeitas de SMD e relacionar com o diagnóstico conclusivo, indicando também a sua frequência no estado de Sergipe. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo de caráter observacional. Foram estudados pacientes adultos de ambos os sexos, com suspeita clínica de síndrome mielodisplásica, advindos do Centro de Oncologia Oswaldo Leite, no Hospital de Urgências de Sergipe. Atendendo aos dispositivos legais, o presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFS sob número de parecer 483.978. Todos os pacientes receberam esclarecimentos sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento. Foram realizados hemogramas para análise das citopenias periféricas. Os dados relacionados ao mielograma, imunofenotipagem e citogenética para a confirmação ou exclusão do diagnóstico de SMD foram obtidos nos prontuários dos pacientes. **Resultados:** Até o presente momento foram analisados 8 casos com suspeita clínica de

síndrome mielodisplásica. Dentre estas suspeitas, dois casos foram confirmados para SMD (25%); dois foram inconclusivos, dois casos foram diagnosticados com aplasia medular, excluindo SMD; e em dois não foram encontrados prontos. A análise do sangue periférico demonstrou que todos os pacientes apresentaram pelo menos uma citopenia periférica, sendo 3 pacientes com citopenia de uma linhagem apenas, 3 com bicitopenia e 2 com pancitopenia. Os valores extremos observados foram 5,2 g/dL de hemoglobina; 900 leucócitos/uL e 15.000 plaquetas/uL. **Discussão:** O diagnóstico definitivo de SMD frequentemente é de difícil elucidação, devido ao caráter heterogêneo da doença e aos sinais e sintomas nem sempre muito característicos. A presença de citopenias periféricas pode levar a diversas suspeitas clínicas, incluindo a SMD, uma vez que estas citopenias quando presentes de forma acentuada e constante de, pelo menos, uma das três linhagens hematopoéticas, fazem parte do diagnóstico mínimo da síndrome mielodisplásica. Além disso, é necessária uma análise cuidadosa para exclusão de qualquer doença, hematológica ou não, como causa primária das citopenias periféricas e displasias. Todos esses fatores associados levam muitas vezes a falsas suspeitas de SMD, que na maioria dos casos acabam não se comprovando laboratorialmente. **Conclusão:** Com estes resultados preliminares é possível concluir que nem sempre a presença de citopenias está relacionada ao diagnóstico conclusivo de síndrome mielodisplásica (25%). Este estudo está sendo continuado para que, com um número maior de amostras, seja possível obter resultados mais expressivos.

394 CORRELATION OF PLASMA PROTEIN FROM MDS PATIENTS WITH YOUNG AND ELDERLY BY SDS-PAGE GEL ELECTROPHORESIS

Silva NL^a, Silva DN^a, Nascimento JSD^b, Schmieguel DM^a, Almeida CAC^b

^a Universidade Federal de Sergipe (UFS), São Cristóvão, SE, Brazil

^b Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brazil

Introduction: Myelodysplastic Syndrome is a well-known heterogeneous hematological malignancy characterized by peripheral blood cytopenias, ineffective hematopoiesis, bone marrow hypercellularity and some may progress towards an Acute Myeloid Leukemia (AML). There are several molecular markers associated with different biological functions of this disease, but very few are effectively proteins. In fact, plasma proteomes of several different myelodysplastic syndrome (MDS) subgroups have been investigated and compared with those of healthy donors but the resulting data is yet to be clear enough to be useful for the selection and proposal of diagnostic biomarker candidates. **Objectives:** To identify plasma proteins from MDS patients and two healthy control groups (young and elderly) by SDS-Page electrophoresis. **Material and methods:** The Human Ethics Committee of the Federal University of Sergipe study approved the protocol: 3.225.938. Plasma previously separated and frozen at -80°C from 08 healthy young, 08 healthy elderly and 08 MDS patients were used for this study. All subjects were females. Proteins were fractionated and precipitated. The 20% fraction and the supernatant were used for SDS-PAGE gel analysis. Samples were quantified (Bradford method) and 30 ng were applied to a 10% polyacrylamide gel. Gel ran for 1.5h at 100 v, and was later stained with *Comassie brilliant blue G-250* 0.2%, scanned, and bands were analyzed. **Results:** It was possible to identify in both, 20% fraction and supernatant, proteins that were differentially expressed in each group. The ones that have showed some clinical relevance. Fibronectin was highly expressed only in the young control group. α 2-Macroglobulin was also expressed in both control groups but not in the MDS group. Haptoglobin was highly expressed only in the elderly control and SMD groups. **Discussion:** Fibronectin is a plasma protein normally related to several different biological functions, including cell adhesion, growth, migration, and differentiation, which justify its high expression in young adults compared to the elderly. In cancer and other pathological situations, fibronectin shows a decrease in expression, as well as an increase in the degradation; this is also shown in these results. α 2-Macroglobulin, besides its multiple functions and being one of the major plasma antiproteases, also plays an important role in the inflammatory process, binding to several cytokines and or receptor, it has also been associated with

aging and cancer. This may explain the results showed in this study. Haptoglobin is a tetrameric plasma protein that binds haemoglobin with high affinity. It has a clinical importance and can be used both as a diagnostic and prognostic marker since the levels of haptoglobin increase/decrease in various pathological conditions. Recently a positive relationship was reported between the increase in haptoglobin and aging; compared to the reference value for adults, the haptoglobin concentration was found as low in the young. Results that are similar to what we have found here. **Conclusion:** SDS-PAGE gel electrophoresis can be a cheap and powerful tool to discriminate protein expression in plasma fractions and precipitate from healthy and MDS patients. There are proteins that may play a key role in the process of aging and cancer, and thus may be possibly associated with MDS development. However, further studies must be done in order to conclude this.

395 DEFICIÊNCIA DE GATA2 EM ADOLESCENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA: RELATO DE CASOS

Velarde FS, Galvão HCR, Balceiro R, Frisanco A, Neves JL, Villela NC, Ikeuti PS, Venancio AM, Mantovani LFAL, Lopes LF

Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Introdução: O gene GATA2 codifica um fator de transcrição fundamental para a hematopoese normal. É altamente expresso nas células hematopoéticas imaturas, sendo crucial para a proliferação e manutenção do pool de stem-cells. Desbalanço em sua estrutura e/ou função pode contribuir para a leucemogênese. Diversas manifestações compõem o espectro da deficiência do GATA2 (imunodeficiência, SMD/LMA, linfedema, infecções por micobactérias). **Relato de caso:** Paciente 1, 17 anos, masculino, iniciou há 6 meses quadro de celulite de repetição em MIE e edema local, associado a pancitopenia. Histórico de hipoacusia bilateral desde os 9 anos. Ao exame físico apresentava linfedema em MIE e verrugas em mãos e braços. Exames complementares: Hb 9,7/Ht 31,4%/VCM 94/HCM 29/RDW 21,9%/Leuc 9300 (N3720 L4371 MON372)/PLAQ 764000. Mielograma: normocelular com dispoese severa e 8% blastos, compatível com SMD-EB. Imunofenotipagem: 7,9% de células CD34, CD117, com expressão anômala de CD7 e CD36. Ausência de precursores B; 0,16% linfócitos B, 1,67% NK e 7,06% T; 0,13% monócitos. Biópsia de medula óssea (BMO): celularidade 90%, com displasia megacariocítica (agrupamentos, formas pequenas e hipolabadas, formas bi e multinucleadas e micromegacariócitos). Cariótipo: 45,XY,-7[20]. Painel NGS: mutações em ASXL1, SETBP1, GATA2. Paciente 2, 15 anos, masculino, iniciou acompanhamento hematológico em 2013 por "alteração no HMG" (SIC), necessitando transfusão de hemácias em uma ocasião. Em 2018 evoluiu com pancitopenia. Ao exame físico apresentava edema em MIE e verrugas nas mãos. Exames realizados: Hb 9,3/Ht 30,4%/VCM 92,7/HCM 28,4/RDW 20,2%/Leuc 800 (N352 L240 M104)/Plaquetas 4000. Mielograma: hipocelular com displasia trilinear com 13,8% de blastos. Imunofenotipagem: 14,4% de células CD34, CD117 sem expressões anômalas. Ausência de precursores B; 1,43% linfócitos B, 2,17% NK e 6,27% T; 1,66% monócitos. BMO: celularidade 100% com displasia megacariocítica (frequentes agrupamentos, megacariócitos peritricululares, numerosas formas pequenas e hipolabadas, micromegacariócitos). Cariótipo: 45,XY,-7[17]/45,del(5)(q22q35)[3]. NGS: mutações em ASXL1, SETBP1, GATA2 e VUS em IDH1. **Discussão:** Nos dois casos relatados, a deficiência de GATA2 teve como manifestações clínicas a síndrome de Emberger (SMD e linfedema), com monossomia do 7, bem como mutações em ASXL1 e SETBP1. A imunofenotipagem de ambos é característica, com redução de precursores e linfócitos B, além de monocitopenia. Ao contrário da literatura, observamos contagem normal de NK. Mutações somáticas em ASXL1 e SETBP1 são recorrentes em paciente com SMD e deficiência de GATA2. Acredita-se que possam contribuir para evolução clonal no contexto de transformação leucêmica. Ambos os casos foram diagnosticados já como SMD-EB, portanto, em estágio avançado da doença. Monossomia do 7 é a principal alteração citogenética encontrada nesses pacientes, principalmente os adolescentes. O transplante de medula óssea é a única opção curativa para pacientes com deficiência de GATA2. Ambos os pacientes aguardam estudo familiar para GATA2 e programação terapêutica. **Conclusão:** A deficiência de GATA2 é uma condição clínica heterogênea rara, podendo se manifestar de diversas formas. Descrevemos dois casos com síndrome de

Emberger. A detecção precoce é importante devido ao risco de evolução para LMA, e o transplante de medula óssea é a única opção curativa disponível.

396 ESCORE DE RISCO MOLECULAR INSPIRADO EM ASSINATURA METABÓLICA REFINA O PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

Coelho-Silva JL^{a,b}, Silveira DR^c, Pereira-Martins DA^b, Rojas CAO^b, Lucena-Araújo AR^d, Rego EM^{b,c}, Machado-Neto JA^e, Bendit I^c, Rocha V^{b,c}, Traina F^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular, Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Divisão de Hematologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^d Departamento de Genética, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^e Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Os esforços para identificar processos moleculares desregulados em síndromes mielodisplásicas permitiram a identificação de genes definidores de subtipos específicos da doença. Atualmente, determinar o impacto dessas alterações moleculares no fenótipo clínico e prognóstico, bem como na fisiopatologia da SMD, é de especial interesse. Ademais, a estratificação de risco permite a proposição de terapias risco-ajustadas e pode lançar luz a novas terapias alvo. Baseados na expressão gênica de alvos metabólicos, objetivamos construir um sistema de risco molecular que refine a predição de risco para SMD.

Pacientes e métodos: Dados clínicos e moleculares de amostras de células CD34+ de 159 pacientes com SMD e 17 indivíduos saudáveis estão publicamente disponíveis (GSE58831). Foram selecionados 41 genes relacionados a processos metabólicos previamente identificados como desregulados em neoplasias. Os genes foram categorizados em baixa ou alta expressão usando curva ROC e o modelo de regressão de riscos proporcionais de COX foi utilizado para análises univariadas e multivariadas, utilizando idade, sexo e o risco IPSS-R como confundidores. Genes independentemente associados com sobrevida global (SG) foram selecionados para nosso escore (*Molecular-Based Score*: MBS). As curvas de sobrevida foram construídas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de Log-Rank. **Resultados e discussão:** Dentre os genes selecionados, 18 foram diferencialmente expressos entre as amostras de pacientes com SMD e indivíduos saudáveis. Quinze genes foram capazes de prever risco para SG na análise univariada, entre os quais, *ACLY* (HR: 0,48; 95%CI: 0,24 – 0,96; p = 0,04), *ANPEP* (HR: 2,16; 95%CI: 1,08 – 4,31; p = 0,02), *PANK1* (HR: 0,43; 95%CI: 0,19 – 0,98; p = 0,04), *PKM* (HR: 2,01; 95%CI: 1,02 – 3,93; p = 0,04) e *SLC25A5* (HR: 0,52; 95%CI: 0,27 – 0,99; p = 0,05). Alta expressão de *ANPEP* e *PKM*, bem como baixa expressão de *ACLY*, *PANK1* e *SLC25A5* foram computadas como de risco aumentado e tiveram o peso no cálculo do escore definidos por seus respectivos HR. O MBS variou entre 0 e 10 (mediana = 2) e foi categorizado como MBS favorável (MBS-F: 0; n = 28); MBS intermediário (MBS-I: 2-4; n = 90) e MBS desfavorável (MBS-D: 6-10; n = 48). A modelagem do MBS apresentou poder preditivo, segundo a estatística, de AUC = 0,71 (95%CI: 0,61 – 0,79) e HR = 3,05 (95%CI: 1,81–5,05; p < 0,001) e identificou pacientes em risco diferenciais: MBS-F (3-anos SG: 100%; tempo mediano [TM]: Não alcançada); MBS-I (3-anos SG: 66% [95%CI: 53%–83%]; TM: 52,2 meses [95%CI: 34,2–71,5]) e MBS-D (3-anos SG: 32% [95%CI: 17%–61%]; TM: 23,5 meses [95%CI: 11,6–35,4]). O MBS proposto foi independentemente associado a SG utilizando sexo (HR: 0,48 [95%CI: 0,21,06]), idade (HR: 1,03 [95%CI: 1,001–1,07]) e IPSS-R (HR: 0,98 [95%CI: 0,69–1,36]) como confundidores. Com auxílio do método não paramétrico de validação interna Bootstrap, determinamos a estabilidade de sua predição (3-anos SG para MBS-F: 100% [95%CI: 100–100%]; MBS-I: 66% [95%CI: 49–80%]; MBS-D: 32% [95%CI: 13–54%]; p < 0,001). **Conclusões:** O escore de risco aqui proposto foi capaz de prever risco quanto a SG com eficácia superior aos definidores de risco usualmente utilizados para SMD. Sobretudo, o MBS destaca o metabolismo como mecanismo celular desregulado e com potencial terapêutico, o que reforça o aspecto translocacional.

397 IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA DE VARIANTES POLIMÓRFICAS DOS GENES XPA, XPC, XPD E XPF NA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA DO BRASIL E ARGENTINA

Santos RMARD^{a,b,c}, Belli CB^d, Borges DP^{a,b,c}, Velloso EDRP^e, Cavalcante GM^{a,b,c}, Junior HLR^{a,c}, Costa MB^{a,b,c}, Oliveira RTG^{a,b,c}, Pinheiro RF^{a,b,c}, Magalhães SMM^{a,c}

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

^b Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^c Laboratório de Citogenômica do Câncer, Fortaleza, CE, Brasil

^d Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

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

A patogênese da Síndrome Mielodisplásica (SMD) envolve danos ao DNA, com lesões de fita simples ou dupla, sendo o processo de reparo por excisão de nucleotídeos um dos principais mecanismos para garantir a estabilidade genômica das células-tronco. Há cerca de 10.000 lesões de fita simples no DNA humano/dia e o pleno funcionamento do sistema de reparo é fundamental na prevenção do processo neoplásico. Esse estudo multicêntrico propôs avaliar a associação dos polimorfismos dos genes XPA, XPC, XPD e XPF em pacientes com SMD do Brasil (região Nordeste e Sudeste) e Argentina. Foi utilizada a técnica de genotipagem por RT-PCR com ensaio TaqMan SNP (ThermoFisher Scientific, Foster City, CA, EUA). Foram estudados 273 pacientes, dentre os quais 99 eram do Nordeste brasileiro, 78 do Sudeste e 96 pacientes da Argentina. Na população brasileira, o polimorfismo rs1799793 do gene XPD foi associado a subgrupos da SMD pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), ao cariótipo e à evolução para LMA, na qual a combinação AG+AA (heterozigoto e homozigoto polimórfico), do modelo de dominância, associou-se com maior razão de chances ao grupo ARSA (SMD com Sideroblastos em Anel - WHO 2016) (p = 0,050; OR 11,00; IC 1,005–120,430). O genótipo homozigoto mutante AA desse mesmo gene se associou, com menor razão de chances, ao cariótipo normal (p = 0,012; OR 0,333; IC 0,141–0,189) e a uma maior razão de chances de evolução para LMA (p = 0,034; OR 7,4; IC 1,160 – 147,197). Já na população argentina, observou-se que a presença das variantes polimórficas do gene XPA se associou, com maior razão de chances, a níveis de Hb < 8 g/dL (p = 0,013; OR 10,000; IC 1,637–61,327). Verificou-se, ainda, que a presença das variantes polimórficas dos genes XPD (p < 0,001; OR 0,047; IC 0,00195–0,113) e XPF (p < 0,001; OR 0,0788; IC 0,00704–0,881) mostra uma menor razão de chances desses pacientes serem de baixo risco prognóstico, segundo a classificação do IPSS-R. É sabido que polimorfismos de genes que estão envolvidos no sistema de reparo do DNA modificam o risco de dano ao DNA e desenvolvimento de câncer. Inferimos que distúrbios polimórficos no gene XPD, que corresponde a um gene de reconhecimento de lesões de fita simples do DNA, podem favorecer a presença de alterações citogenéticas, consequentemente aumentando o processo de instabilidade genômica dessas células clonais, o que poderia explicar a associação desse mesmo genótipo mutante à transformação em LMA na população brasileira. Adicionalmente, acreditamos que, devido aos genótipos polimórficos dos genes XPA, XPC e XPD na população argentina estarem associados a uma diminuição de chances de prognóstico favorável, a presença dessa variante polimórfica afete o controle da estabilidade genômica. Esses resultados reafirmam quão heterogênea é a Síndrome Mielodisplásica e demonstram que variantes polimórficas dos genes XPA, XPC, XPD e XPF se comportam de maneiras distintas em diferentes populações do Brasil e da Argentina.

398 INNATE IMMUNE STIMULATION OF TLRs BY ENDOGENOUS RETROVIRUS IS LINKED TO DYSERYTHROPOIESIS IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Vitoriano BF^{a,b}, Borges DP^{a,b}, Costa MB^{a,b}, Farias IR^{a,b}, Oliveira RT^{a,b}, Junior HLR^{a,b}, Santos AWAD^{a,b}, Cavalcante GM^{a,b}, França IGF^{a,b}, Melo MML^{a,b}, Magalhães SMM^a, Pinheiro RF^{a,b}

^a Cytogenomic Laboratory, Postgraduate Medical Science, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil

^b Center for Drug Research & Development, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of clonal disorders characterized by hematopoietic progenitor defects and chronic immune

dysregulation. Toll-Like receptors (TLRs) play a critical role in early innate immunity and stimulation of TLRs by PAMPs (for example, endogenous retrovirus) initiates a signaling cascade that involves a number of proteins, such as MyD88 and IRAK, which ultimately activate interferon regulatory transcription factors (IRFs). Stem cells from MDS patients present upregulation of Toll Receptor-3 (TLR3) in up to 50% of cases, while RAEB shows upregulation of IRF3 and IRF7. Azacitidine and decitabine are the only drugs capable of altering the natural history of MDS. An antiviral response activated by hypomethylating agents induces immune responses against malignant cells via endogenous retroviruses (HERV) activating interferon pathway regulators (IRFs). The objective of this study was to evaluate gene expression of HERVs (ERVK6-, ERV3-1, ERVW1), IRFs (IRF3 and IRF7), Toll Receptor-3 (TLR3) and PD1 ligand, PDL1 (immunological checkpoint) in MDS patients. Bone marrow samples were obtained from 77 patients at diagnosis and six samples before and after hypomethylating treatment. Gene expression was evaluated by real-time polymerase chain reaction (qPCR). There was an increased expression of ERVW1 and TLR3 in patients with dyserythropoiesis ($p = 0.044$) while PDL1 was increased in patients with normal karyotype ($p = 0.003$). The axis ERVK6- ERV3-1-TLR3-IRF3-IRF7 was increased after hypomethylating, although not significantly. There was a strong correlation between endogenous retrovirus in MDS: ERVW1 and ERVK6 ($r = 0.859$, $p = 0.000$), ERVW1 and ERV3-1 ($r = 0.801$, $p = 0.000$) and ERVK6 and ERV3-1 ($r = 0.649$; $p = 0.000$). This is the first study to suggest an important link between activation of innate immune response by endogenous retrovirus in MDS with stimulation of toll-like receptors and dyserythropoiesis. HERVs may act as PAMPs leading to stem cell defects by chronic immune dysregulation. We observed that hypomethylating therapy seems to promote a type I interferon-mediated immune response triggered by HERV expression.

399 LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA SECUNDÁRIA: RELATO DE CASO

Pereira MA, Nascimento SB, Jordan RF, Gabriel AHD, Santos BEFS, Kang HC

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

Introdução: As síndromes hemofagocíticas (SHF) são caracterizadas por persistente ativação do sistema fagocítico mononuclear, inflamação sistêmica e hipercitocinemia, tendo como possível resultado falência hepática ou até de múltiplos órgãos. Esses distúrbios podem ser divididos em linfo-histiocitose hemofagocítica primária (familiar) ou secundária (reativas). A evolução das SHF geralmente é rápida e fatal, com taxa de mortalidade que pode variar de 20,4% a 88%. **Descrição do caso:** Relatamos um caso de paciente masculino de 56 anos, portador de síndrome mielodisplásica (SMD), sem tratamento específico, que buscou a emergência em estado febril (38°C), taquicárdico, eupneico, com fadiga, esplenomegalia, leucopenia, trombocitopenia e elevação das enzimas transaminases. Devido a piora clínica, foi iniciada antibioticoterapia empírica. A tomografia computadorizada evidenciou um infiltrado bibasal tipo vidro fosco. A pesquisa para tuberculose foi negativa na técnica de BAAR e genotipagem (negativo para reação em cadeia da polimerase). O mielograma evidenciou predomínio eritroide, megaloblastose, histiócitos frequentes com sinais de hiperatividade fagocítica. Após 11 dias, paciente evoluiu com piora clínica e laboratorial, apresentando dispneia, palidez, icterícia, insuficiência renal aguda, aumento de ferritina (> 127.000 ng/mL) e LDH (1327 U/L). Dadas as manifestações clínicas e laboratoriais do paciente, foi feito o diagnóstico de HLH secundária. Após o diagnóstico foi instituído tratamento com solumedrol (1 g/dia 3 dias) e imunoglobulina (1 g/kg divididos em 3 dias) e tratamento específico somado à terapia antimicrobiana de amplo espectro, houve melhora e alta hospitalar. O lavado brônquio-alveolar revelou positividade para o fungo *Histoplasma capsulatum*, desvelando, assim, um possível gatilho infeccioso para a HLH do caso. **Discussão:** O diagnóstico de HLH secundária em adultos ainda se constitui um desafio, seja pelas manifestações clínicas e laboratoriais inespecíficas seja pelas dificuldades de preencher a todos os critérios diagnósticos, ou ainda, pelas semelhanças clínicas com várias doenças. O principal parâmetro estabelecido pela Histiocyte Society's (HLH-94 e HLH-2004) tem 8 critérios, e o paciente preencheu 6 desses: febre $\geq 38,5^\circ\text{C}$, esplenomegalia, ferritina ≥ 500 ng/mL, citopenia envolvendo duas ou mais linhagens e a presença de hemofagocitose. O protocolo de tratamento também não tem um consenso. Incluem-se regimes à base de quimio-

terápico, corticosteroide, ciclosporina A, imunoglobulina intravenosa (IVIG), terapia intratecal e transplante alogênico de células-tronco em pacientes de alto risco e refratários. **Conclusão:** A terapia antimicrobiana empírica foi fundamental para a melhora do quadro. Destacamos que a presença de bicitopenia, febre persistente e aumento do baço são critérios que devem receber maior atenção por parte dos clínicos que não usam a dosagem de ferritina na rotina de investigação de sepses. Nesse caso, a suspeita de LHH foi confirmada e o paciente conseguiu ser tratado a tempo.

400 METÁSTASE EM MEDULA ÓSSEA DE TUMOR NEUROENDÓCRINO: RELATO DE CASO

Cardoso FR, Rodrigues MIC, Miranda TE, Stasiak CES, Félix RCM

Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Os tumores neuroendócrinos (NETs) são tumores raros e indolentes, que expressam receptores de somatostatina, e frequentemente são diagnosticados com metástases a distância. Os sítios mais comuns de metástase são linfonodos, osso e fígado. As lesões osteoblásticas são o acometimento ósseo mais comum. A metástase de NET infiltrando medula óssea difusamente é rara, com poucos casos descritos na literatura médica, incluindo autópsias. **Objetivo:** Informar e diagnosticar um caso raro de infiltração difusa de NET em medula óssea. **Relato de caso:** Relatamos um caso de uma paciente de 58 anos do sexo feminino, diagnosticada em 2018 com TNE de primário oculto (provável de trato gastrointestinal) com metástases hepáticas e linfonodais retroperitoneais, associada à síndrome carcinoide. Biópsia hepática positiva para sinaptofisina e cromogranina, negativa para CK20 e CD56, Ki67 entre 5%-7%. O estadiamento foi complementado com tomografia computadorizada (TC) de torax e pescoço que foram normais e cintilografia de corpo inteiro com ^{111}In octreotide (Octreoscan®) que, além de fígado e linfonodos, evidenciou lesões em mama direita e infiltração difusa da medula óssea. Foi solicitada biópsia de medula óssea (BMO) e core-biopsy da lesão na mama e um 18F-FDG-PET/CT complementar para reestadiamento do paciente. **Resultados:** A BMO evidenciou medula óssea infiltrada por tumor neuroendócrino, com positividade para cromogranina e Ki67 de 70%. A core-biopsy da mama mostrou carcinoma ductal infiltrante (CDI). O 18F-FDG-PET/CT com aumento de metabolismo, além das lesões conhecidas, em linfonodos pericelíacos como provável metástase de NET e em cadeia axilar direita como provável metástase do CDI. **Discussão:** O Octreoscan® é um método não invasivo e sensível para detecção de tumores com receptores de somatostatina, como o NETs, mostrando-se muito útil na localização de sítio primário e de metástases ocultas a distância, sendo importante para estadiamento inicial e para avaliação de recidiva e progressão de doença no reestadiamento. A metástase difusa para medula óssea é rara e parece estar mais associada aos NET agnósticos; o sintoma mais comum é anemia isolada ou associada com trombocitopenia ou/e leucopenia, como no caso do paciente aqui citado, que tinha anemia e trombocitopenia discreta. O envolvimento da medula óssea determina uma evolução de pior prognóstico para esse paciente, por isso um estadiamento mais acurado permite uma terapia adequada mais precoce. **Conclusão:** Relatamos esse caso por não encontrarmos na literatura infiltração da medula óssea de NET associada a um segundo primário de mama. Também, para ressaltar da importância do Octreoscan® no estadiamento que, nesse caso, o NET classificado inicialmente como G2 após o exame de medicina nuclear e BMO passou a ser reclassificado com G3, mudando a terapia radicalmente.

401 MYELOYDYSPLASTIC AND MYELOYDYSPLASTIC/MYELOPROLIFERATIVE DISORDERS IN PATIENTS YOUNGER THAN AGE 40: WHO CLASSIFICATION AND CYTOGENETIC FINDINGS

Silva MCA^{a,b}, Silva WF^a, Cordeiro M^a, Leal AM^a, Meneguim TD^a, Nogueira FM^a, Buccheri V^a, Rocha V^a, Velloso EDRP^a

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

^b Hospital Universitário Professor Alberto Antunes (HUPAA), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brazil

Objective: Myelodysplastic Syndromes (MDS) and Myelodysplastic/Myeloproliferative disorders (MDS/MPD) are neoplastic disorders

mainly detected in the elderly, but they can affect younger patients. There are few studies on the biology of these myeloid neoplasms (MN) in young patients, and recently, familial cases (MN with germline predisposition — MNGP) were recognized. The purpose of this unicentric study was to describe the WHO classification of myeloid malignancy and cytogenetic findings in patients with MDS and MDS/MPD younger than 40 years of age. **Material and methods:** This is a retrospective analysis of patients diagnosed with MDS, MDS/MPD and MNGP at the Adult Hematology Service of HCFMUSP from 01/2010 to 01/2018. The definition of the disorders follows the WHO 2016 classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid tissues. Suspicion of MNGP was based on clinical and family history findings (according to Churpek JE. *Leuk Lymphoma* 2013;54:28-35). Not all the patients had the germline mutation defined. *De novo* MDS, therapy related-MN (T-MN; after chemotherapy/radiotherapy and immunosuppressive agents for aplastic anemia or transplants), MNGP, and MDS/MPD (CMML, aCML, MDS with ring sideroblasts and thrombocytosis), were the studied subtypes. Cytogenetic findings were described according to ISCN and classified according to five IPSS-R risk groups. Descriptive statistics were reported as frequencies and percentage. The chi-squared method was used to compare categorical variables. **Results:** Among the 312 patients studied, 51 patients were 40 years old or younger, accounting for 16.3% of the total MDS or MDS/MPN cases diagnosed in the last 8 years in our hospital. The median age of these younger patients was 27 years (range 12-40, 6 patients younger than 18) and 56.8% are female. Almost half were suspicious for MNGP (24 patients 47.1%), who were divided according to relevant phenotype: familial platelet disorder (7 patients), clonal evolution in Fanconi Anemia (6), lymphedema (4), immunodeficiency (4), familial cytopenias (2), familial AML (1). T-MN was recognized in 11 (21.6%) cases [after Non-Hodgkin lymphoma (2), teratoma (1), sarcoma (1 associated with Li-Fraumeni Syndrome), after solid organ transplantation (3) and allogeneic HSCT (1 with Blackfan Diamond), post acquired aplastic anemia (3)]. Karyotype was abnormal in 22 cases (48% of the successful karyotypes; 5 had no metaphases). Partial trisomy 1q, Monosomy 7/deletion 7q, trisomy 8 and deletion 20q were detected in 7, 4, 3, and 2 cases, respectively. Intermediate (30.4%) and good (56.5%) cytogenetic IPSS-R group risks were more prevalent. The comparison between the group of younger patients and older patients (> 40 years of age) showed no difference regarding sex ($p = 0.076$) or successful karyotyping ($p = 0.345$). However, there was a difference between the distribution of IPSS-R cytogenetic categories ($p = 0.016$) and the distribution of subtypes according to the WHO classification ($p < 0.001$). **Discussion and conclusion:** A relevant proportion of patients with MDS and MDS/MPD in our cohort are aged 40 or less; most of them had suspicion for germline predisposition to myeloid neoplasms, and this could be due to referral bias. Thorough clinical history, germline molecular studies and genetic counseling are very important in this population.

402 NOVA TRANSLOCAÇÃO CROMOSSÔMICA ENVOLVENDO O GENE KMT2A EM ADULTO JOVEM COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA DE NOVO TRATADO COM DECITABINA

Lovatel VL^{a,b}, Orlando EP^a, Otero L^a, Diniz C^a, Kós EAA^a, Fernandez TS^{a,b}

^a Centro de Transplante de Medula Óssea, Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA-RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Programa de Pós-Graduação em Oncologia (PPGO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: A síndrome mielodisplásica (SMD) compreende um grupo heterogêneo de neoplasias clonais de célula-tronco hematopoética. É caracterizada por hematopoese ineficiente, defeitos de diferenciação celular levando a displasias e, conseqüentemente, disfunção celular. A história natural da SMD é altamente variável, podendo apresentar formas brandas, com alta taxa de sobrevivência, ou formas mais agressivas, com 10% dos casos apresentando uma rápida transformação leucêmica. A SMD é uma das neoplasias hematológicas mais frequentes em pacientes idosos, com média de idade de 70 anos ao diagnóstico. Contudo menos de 10% dos pacientes apresentam idade inferior a 50 anos. Alterações citogenéticas podem ser observadas em 30%-50% dos casos sendo mais comum as perdas parciais ou totais e os ganhos cromossômicos. As translocações cromossômicas são raramente observadas na SMD de novo. O presente estudo teve como objetivo descrever uma nova translo-

cação cromossômica recíproca envolvendo o gene KMT2A em um jovem adulto diagnosticado com SMD *de novo*. **Materiais e métodos:** A análise citogenética clássica foi realizada por bandeamento GTG e a molecular por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH). **Resultado:** Paciente de 34 anos apresentando pancitopenia, com biópsia de medula óssea revelando hiperplasticidade e 10% de blastos com expressão de CD45 com média intensidade e CD117+/HLA-DR+/CD34+/CD38+/CD13+ pela imunofenotipagem. O diagnóstico final foi de anemia refratária com excesso de blastos (AREB II). A análise citogenética revelou o seguinte cariótipo: 46,XY,t(11;16)(q23;q24)[5]/46,XY[20]. O rearranjo cromossômico envolvendo o gene KMT2A foi confirmado em 45% das 200 células analisadas por FISH. O paciente está recebendo tratamento com decitabina apresentando redução do clone citogeneticamente anormal e melhora clínica. O paciente foi indicado para o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas. **Discussão:** O gene KMT2A localiza-se na região cromossômica 11q23 e está envolvido em vários rearranjos cromossômicos em leucemias agudas em pacientes pediátricos ou expostos a inibidores de topoisomerasas II, sendo raro os rearranjos deste gene em SMD *de novo*. Em nosso estudo descrevemos a translocação cromossômica t(11;16)(q23;q24) em um adulto jovem com SMD *de novo*. Os rearranjos cromossômicos com o gene KMT2A geram uma proteína aberrante que leva a mudanças significativas na assinatura da metilação nas histonas. Foram identificados 94 genes parceiros em translocações envolvendo o KMT2A, dos quais um terço é recorrente. Contudo, somente um estudo até o momento descreve a t(11;16)(q23;q24) em uma recidiva de LMA-M5 em um paciente pediátrico. Na região 16q24 localiza-se o USP10 que pertence à família de proteases específicas de ubiquitina e tem um papel fundamental na manutenção das células-tronco hematopoéticas, inibindo a apoptose por redução de espécies reativas de oxigênio. Sua deficiência em camundongos leva ao aumento da apoptose em células-tronco hematopoéticas, ocasionando pancitopenia. **Conclusão:** O presente estudo relata pela primeira vez a t(11;16)(q23;q24) em um adulto jovem com SMD *de novo*, sugerindo a fusão dos genes KMT2A/USP10.

403 O DIFÍCIL DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE PIODERMA GANGRENOSO (PD) ASSOCIADO A SÍNDROME SÍNDROME MIELODISPLÁSICA (SMD)

Sthel VM, Arce I, Vicari P, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de pioderma gangrenoso associado a síndrome mielodisplásica tratado com infliximabe. **Introdução:** Pioderma gangrenoso (PG) é uma lesão ulcerada rara ocasionada por autoinflamação neutrofílica, estéril, dolorosa e com aumento progressivo, mais frequentemente em tronco e membros inferiores. Alguns autores têm descrito o aparecimento dessas lesões associada a quadro de mielodisplasia. O fator desencadeante não foi elucidado, mas ocorre provavelmente por perda da regulação imune e hiperatividade do setor neutrofílico. O uso cada mais frequente dos hipometilantes vem aumentando o relatos de casos na literatura. **Relato de caso:** Paciente HNM de 64 anos iniciou quadro de ulceração em ambos os membros inferiores em julho/2012; nesta mesma época também começaram as transfusões de concentrado de hemácias, com notória dependência transfusional com o passar dos anos. A paciente é portadora de diabetes mellitus (DM), contudo os exames Doppler venoso e arterial seriados apresentavam discreta ateromatose e insuficiência vascular. Em 2005, fez RX das pernas, que apresentavam calcificações subcutâneas. A paciente recebeu tratamento tópico após o diagnóstico de úlcera por insuficiência vascular. Em novembro de 2018 reavaliamos o caso e realizamos biópsia da úlcera. Exame anatomicopatológico revelou ossificação, necrose e debris celulares. Os exames para diagnóstico de SMD, mielograma e imunofenotipagem demonstraram alteração de maturação do setor granulocítico e eritroblástico com cariótipo 46XX. O exame FISH com sonda para Del 5q, 7q 22, 8q2, 11q23, 17p13.1, 17q 20q12 e 20q13.2 não apresentou alterações. Inicialmente, tentou-se imunossupressão com corticoterapia em altas dose, porém ocorreu descompensação do DM. Associamos a ciclosporina na dose de 4,5 mg/kg com reposta parcial. Na seqüência, começamos o tratamento com infliximabe 100 mg, inicialmente planejado a cada 3 semanas, contudo, ocorreram vários atrasos por infecção urinária de repetição. Após a primeira dose do inibidor de TNF alfa observamos ilhotas de reepitelização com progressiva melhora e reconstituição tecidual. **Discussão:** O diagnóstico de PD é raramente reportado com doenças hematológicas;

às vezes associamos as úlceras a infiltração leucêmica ou outras comorbidades; esse caso foi muito interessante, pois a paciente tinha 6 anos de evolução e provavelmente poderia evoluir para amputação dos membros inferiores. Associação de eventos autoimunes com liberação de citocinas inflamatórias associados a mielodisplasia ocorrem em torno de 30% dos casos e aumentam com uso de hipometilantes. Alguns autores propõem um gatilho comum que levaria a lesão na células hematopoéticas e envolvimento cutâneo. O precoce reconhecimento da coexistência dessas duas entidades podem implicar diretamente no tratamento dessa duas patologias. Inicialmente observamos uma melhora discreta da necessidade transfusional, contudo, essa melhora não se mostrou sustentada. **Conclusão:** O diagnóstico de PD é difícil, pois é de exclusão, contudo, o diagnóstico precoce é importante para evitar amputações, dores e desconforto desnecessário.

404 PERFIL DA MICROBIOTA INTESTINAL DE PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E CORRELAÇÃO COM VARIÁVEIS CLÍNICAS

Pinheiro RF, Correia GRB, Oliveira FAS, Silva FER, Mendonça PS, Miyajima F, Magalhães SMM, Tayane R, Macêdo DS

Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de doenças clonais das células progenitoras hematopoéticas caracterizadas por citopenias, displasias na medula óssea e risco de transformação em leucemia mieloide aguda em até 30% dos casos. Disbiose da microbiota intestinal tem sido associada à ativação da resposta imune inata crônica e a processo inflamatório. SMD apresenta desregulação imune crônica com aumento de expressão de receptores toll-like (TLR) por PAMPs em até 50% dos casos, gerando uma cascata de eventos que culminam com ativação de genes reguladores de interferon 3 e 7, ativadores chave do processo inflamatório. Evidências recentes também apontam para um importante papel da microbiota intestinal na hematopoese. O presente estudo visou analisar o perfil da microbiota de pacientes com SMD buscando possíveis associações clínicas. Foi realizado o sequenciamento do gene 16S rRNA a partir da extração de DNA diretamente das amostras fecais de 30 pacientes com SMD e 16 controles idosos saudáveis. A diversidade e a riqueza da microbiota intestinal foram avaliadas pelos índices Shannon, Simpson e Chao1, e a contribuição de outras variáveis (subtipos de SMD, cariótipo, hemograma, IPSS-R, dependência transfusional, gordura corporal, estilo de vida e fumo) foi obtida por análise multivariada. No que se refere aos gêneros, foi vista uma redução significativa da abundância do gênero *Ruminococcus* spp. nos pacientes de subtipo AREB ($p = 0,054$) e redução do gênero *Akkermansia* spp. foi encontrada nos pacientes SMD ($p = 0,009$), principalmente nos de IPSS de alto risco ($p = 0,035$); enquanto o gênero *Prevotella* spp. mostrou-se aumentado significativamente nos pacientes com IPSS de alto risco ($p = 0,019$). Vale destacar que aumento da abundância de *Prevotella* é associada a aumento de IL8 e IL6, ativação de receptor toll-like-3 (TLR2), resposta Th17 e recrutamento de neutrófilos para mucosa intestinal. Isso leva a desencadear de resposta inflamatória sistêmica e ativação imune inata. Redução de *Akkermansia* spp é associada a diminuição de muco intestinal (protetor do processo inflamatório crônico) e aumento de translocação bacteriana em processo inflamatório intestinal. Portanto, há uma nítida disbiose da microbiota intestinal de pacientes com SMD que pode estar associada ao processo inflamatório e ativação da resposta imune crônica. Disbiose da microbiota intestinal tem sido associada a prognóstico desfavorável de tumores sólidos, e esse é o primeiro estudo a encontrar alterações significativas de flora intestinal em pacientes com SMD de alto risco. Diante do novo conceito de tratamento com transplante de microbiota fecal, estudos que avaliem disbiose intestinal podem ajudar no melhor entendimento da patogênese da SMD e até mesmo abrir novos possíveis caminhos de terapêutica.

405 PERFIL DE PACIENTES COM MIELOFIBROSE EM CENTRO DE REFERÊNCIA NO BRASIL: UMA ANÁLISE DOS FATORES DE RISCO PARA SOBREVIVÊNCIA

Volterelli CL, Spinelli BFB, Riani LR, Funke VAM

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivos: Este estudo analisou as características clínicas e laboratoriais dos pacientes portadores de mielofibroose acompanhados no am-

bulatório de hematologia do CHC-UFPR entre os anos de 2000 e 2017. Seu objetivo foi conhecer melhor a população de pacientes com a doença e seus desfechos clínicos. Foi realizada uma análise de fatores de risco para sobrevida e sobrevida livre de eventos nestes pacientes. **Material e métodos:** O estudo é do tipo observacional, transversal e retrospectivo e foi conduzido no Serviço de Hematologia do CHC/UFPR. Foi realizada a coleta de dados através da revisão dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de mielofibroose primária ou secundária a Policetmia Vera ou Trombocitemia Essencial, atendidos nos ambulatórios de doenças mieloproliferativas do CHC/UFPR entre os anos de 2000 e 2017. Os dados foram digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®) e a análise estatística realizada no programa Graphpad Prism. As variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas. Para comparação de variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fischer. O nível de significância definido (valor de p) foi menor que 5%. A sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan e Meier e para comparação das curvas foi utilizado o teste de log-rank. Quanto à estratificação de risco, um paciente foi classificado como baixo risco; seis como risco intermediário 1; sete intermediário 2; um como risco intermediário 3; e três como alto risco. **Resultados:** Foram coletados dados de prontuários de 18 pacientes cuja mediana de idade ao diagnóstico é 67,5 anos, variando de 35 a 84. Havia seis indivíduos do sexo masculino e 12 do sexo feminino. Dos 15 pacientes que realizaram pesquisa da mutação de JAK2V617F, 11 foram positivos. Quanto ao tratamento, sete usavam ruxolitinibe, quatro hidroxiureia, um paciente utilizava talidomida e cinco pacientes faziam uso de outro tratamento. Ao todo, 12 pacientes faziam uso de AAS (100 mg/dia). A sintomatologia mais comumente descrita incluiu astenia, perda de peso, febre e sudorese noturna. Cinco pacientes apresentaram eventos isquêmicos, sendo 2 por Trombose Venosa Periférica de origem em membros inferiores, 2 por trombose na Veia Porta e 1 por Acidente Vascular Encefálico Isquêmico. Quatro pacientes evoluíram para óbito neste período. Pela análise univariada, o parâmetro idade menor que 65 anos obteve sobrevida significativamente maior ($p < 0,05$), enquanto o uso de Jakavi ($p < 0,07$), DIPSS menor que intermediário 2 ($p < 0,07$) e sexo feminino ($p < 0,09$) apresentaram tendência a maior sobrevida. A sobrevida global do grupo em 5 anos foi 60%. **Discussão:** Os pacientes descritos no presente estudo têm uma evolução clínica semelhante à relatada na literatura, apesar da dificuldade de acesso às medicações no SUS. Os resultados corroboram dados previamente publicados, com menor sobrevida de pacientes com idade maior que 65 anos e estratificação de risco superior a intermediário 2, segundo o DIPSS. Neste estudo houve tendência à melhor sobrevida no sexo feminino, dado não encontrado nas séries publicadas. Há ainda uma tendência à melhor sobrevida nos pacientes em uso de ruxolitinibe, corroborando as publicações recentes. **Conclusão:** Nesta amostra, pacientes mais jovens (< 65 anos) e com escore DIPSS menor têm sobrevida superior. Estes dados devem ser confirmados através de análise multivariada e estudos prospectivos.

406 PNEUMONIA EOSINOFÍLICA ASSOCIADA A AZACITIDINA EM PACIENTE PORTADOR DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA: EFEITO COLATERAL RARO OU EVOLUÇÃO DA DOENÇA

Sthel VM, Vicari P, Medeiros JB, Paiva VF, Olcese APD, Arce IL, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual (IAMSPE), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A azacitidina (AZA) é um agente hipometilante utilizado no tratamento da Síndrome Mielodisplásica (SMD) de alto risco. Os principais efeitos adversos incluem mielossupressão, como hepático, acidose tubular renal, dores ósseas e convulsões. **Objetivos:** Relatar um caso raro de lesão pulmonar eosinofílica associada a AZA. **Relato de caso:** Mulher, 70 anos, com SMD AREB-II, cariótipo sem metáfases, FISH negativo para AML1/RUNX1/RUNX1 t(821), CBFβ/MYH11, inv(16), EGR1(del5q), MLL(11q23), P53(17p13) deleção, PTPRT/MYBLE(del20q), RELN(del7q). No terceiro ciclo após 4 dias de AZA apresentou febre, dispnéia e dor toracolumbar intensa. TC tórax apresenta derrame pleural bilateral, componente intercostal e atelectasias restritas e laminares. Laboratório: Hb 6,6 g/dL; Ht 21,9%, Leucócitos: 14.900/mm³ (Neutrófilos: 5680/eosinófilos: 5980/mm³); Plaquetas: 121000/mm³; DHL: 2715 UI/L; Sorologias virais e hemoculturas negativas, Toxocara e FIP1L1-PDGFR4DEL(4)(Q12) qualitativo negativos. Paciente recebeu piperacilina/tazobactama, sulfametoxazol-trimetoprima e metilpredni-

solona. Entretanto, a despeito da terapêutica, houve piora rápida do quadro pulmonar e óbito após 1 semana de internação. **Discussão:** Eosinofilia é definida como contagem de eosinófilos no sangue periférico superior a $500/\text{mm}^3$, podendo ser primária, resultante de distúrbios intrínsecos e secundária, causada por fatores extrínsecos à linhagem eosinofílica. Na maioria dos casos, a eosinofilia secundária representa uma reação decorrente da superprodução de IL-3, IL-5 e fator estimulante de colônias de granulócitos, como nos quadros alérgicos, drogas ou parasitoses. A eosinofilia secundária pode ocorrer nas doenças autoimunes, linfoproliferativas, bem como na evolução da SMD. Há escassos relatos de eventos pulmonares adversos relacionados à AZA, sendo apenas um associado a hipereosinofilia. O número mediano de ciclos antes da doença pulmonar é de um ciclo (variação: 1-3). Os sintomas iniciais são variáveis, predominantemente febre inicial, como neste relato. Os achados tomográficos são heterogêneos. Pneumonia aguda, fibrose e hemoptise são relacionados a toxicidade medicamentosa, decorrentes da ativação de IL-5, células T auxiliares e acúmulo de eosinófilos tecidual. A relação temporal doença/medicamento, a exclusão de outras causas e a melhora após a cessação da droga são essenciais para o diagnóstico. A doença pulmonar eosinofílica idiopática tem apresentação clínica e características semelhantes no anatomopatológico. Geralmente, tem início rápido e pode progredir para insuficiência respiratória, mas é responsiva a esteróides. Os achados radiográficos são inespecíficos. É um diagnóstico de exclusão e, ao contrário da nossa paciente, não haveria associação com medicamento específico. A pneumonia eosinofílica crônica geralmente tem início insidioso, eosinofilia periférica e, embora seja responsiva à terapia com esteróides, as recorrências são comuns. Nosso caso é o segundo relato descrito de lesão pulmonar associada a eosinofilia pós AZA em paciente com SMD e ilustra a necessidade de um alto índice de suspeita para identificar reações pulmonares adversas associadas a AZA. **Conclusão:** O não reconhecimento da patologia ou o atraso no diagnóstico podem piorar o prognóstico desses pacientes.

407 RELATO DE CASO: CRITÉRIOS DE DIFERENCIAÇÃO DE UMA MEDULA HIPOCELULAR NAS DOENÇAS MIELOIDES

Andrade RS, Mota AGM, Mendonça PS, Falcão LB, Aguiar APN, Magalhães SMM

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

Relato de caso: MEAN, paciente do sexo masculino, 48 anos, assintomático, é encaminhado ao serviço para investigação de pancitopenia (Hb: 11,6 g/dL [VCM: 114,3 fL]; Leuc: 2.510 μL [N: 677 μL]; Plqt: 46.000 e contagem de reticulócitos 80.200/ mm^3 , com suspeita de SMD por apresentar 2 mielogramas com leve dispoese em linhagens eritroide (10%) e mielóide, plaquetopose reduzida e 1% de blastos. Ao exame físico não se observou palidez, icterícia ou visceromegalias. Ultrassonografia abdominal com sinais de infiltração hepática gordurosa acentuada. Não foram evidenciados sinais de deficiência de ferro, hemólise e nem de infecção por HIV, HCV, HBV e HTLV (1 e 2). A pesquisa para fator antinuclear foi negativa. Realizou mielograma, o qual foi comprometido por baixa celularidade e biópsia confirmou celularidade de 10%. Cariótipo mostrou-se sem alterações (46XY [20]). Realizou novo mielograma e biópsia óssea, os quais revelaram, além de hipocelularidade, displasia nas três linhagens hematopoéticas. Foi realizada a prova terapêutica com cobalamina e ácido fólico, visto que o paciente apresentava macrocitose e pancitopenia – tratamento sem sucesso. Paciente recebeu então o diagnóstico provisório de SMD hipocelular com displasia em múltiplas linhagens e de risco intermediário (IPSS-R). Por apresentar citopenias leves e assintomáticas, conduta observacional foi tomada. Atualmente, o paciente encontra-se em acompanhamento no serviço há 6 anos e apresentando último mielograma (2019) com uma leve dispoese (< 10%) nas três linhagens hematopoéticas e uma biópsia do mesmo período revelou medula com celularidade de 5%. O teste de Coombs foi repetido e seu resultado foi positivo. Iniciou-se então, tratamento imunossupressor com prednisolona 60 mg/dia (Mar/19). **Discussão:** Um distúrbio nas células progenitoras responsáveis pela hematopoese tem sido fator fundamental para desenvolvimento de doenças como a Síndrome Mielodisplásica (SMD), Hemoglobinúria paroxística noturna (PNH) e a Anemia aplásica (AA). Aproximadamente 15% dos pacientes com AA progridem para uma SMD ou LMA em 10 anos. Pacientes com anormalidades genéticas têm risco maior de progressão. Para a displasia medular ser relevante, é necessário que acometa

ao menos 10% de uma determinada linhagem; esta avaliação, no entanto, fica prejudicada em casos de medula hipocelular, e o diagnóstico diferencial com anemia aplásica (AA) torna-se um problema, e a presença de alguns fatores direciona um diagnóstico para SMD, como o aumento do número de blastos (> 2%), presença de sideroblastos em anel, fibrose extensa e presença de pseudocélulas de Pelger-Huet. A análise genética tem sua importância no processo de investigação, como por exemplo, pacientes com AA têm sido caracterizados de 4% a 11% pela presença de anormalidades clonais, dentre as quais, ASXL1 e DNMT3A. Diferenciar AA de SMD hipocelular é o cerne do problema, pois ambas os pacientes compartilham a clínica e têm MO de difícil avaliação pela baixa celularidade. Além disso, alguns pacientes com AA compartilham mutações que são recorrentes em pacientes com SMD. Vale ressaltar que AA tem características próprias e divergentes da SMD hipocelular, como outros aspectos genéticos e imunoterapêuticos. É importante entender que a linha que divide AA de SMD hipocelular é tênue e que o ponto principal para esses pacientes é avaliar a chance de resposta à imunossupressão e identificar o risco de evolução para doença de alto risco, bem como para outras neoplasias.

408 SÍNDROME MIELODISPLÁSICA ASSOCIADA A GRANULOMATOSE COM POLIANGEÍTE SEM TRATAMENTO PRÉVIO

Menezes I, Medeiros GRO, Marchesini R, Alves FM, Costa L, Nunes EC, Bendlin RM, Spinelli BFB, Nabhan SK, Sola CBS

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

Objetivo: Descrever um caso de diagnóstico concomitante de síndrome mielodisplásica (SMD) e granulomatose com poliangeíte (granulomatose de Wegener). **Introdução:** A granulomatose com poliangeíte (GPA) é uma vasculite de pequenos a médios vasos que acomete habitualmente trato respiratório e rins. Existem relatos na literatura da associação desta doença com SMD após tratamentos prolongados com ciclofosfamida. No entanto, a apresentação concomitante dessas duas entidades sem relação ao uso de agentes alquilantes é incomum. **Descrição:** A. P., masculino, 51 anos. Histórico de infecções de vias aéreas de repetição, com necessidade de uso de corticóides de maneira intermitente. Em novembro de 2018, apresentou piora dos sintomas de dispneia e tosse produtiva, além de disfagia e odinofagia associadas. Em internamento hospitalar para investigação e tratamento, apresentou os seguintes exames laboratoriais: Hb 8,4 g/dL, leucócitos 1.617/uL, neutrófilos 696/uL, 10% de blastos e plaquetas 74.000/uL. Avaliação de medula óssea com mielograma evidenciando displasia em linhagens eritroide e granulocítica e 11% de blastos mielóides, cariótipo normal e imunofenotipagem com 9,6% de blastos mielóides e padrão alterado de maturação das linhagens neutrofílica e monocítica. Durante o internamento permaneceu com tosse, rouquidão, odinofagia e achados de nódulos peribroncovasculares em tomografia computadorizada de tórax. Realizado tratamento com meropenem e vancomicina, com culturas negativas. Devido à manutenção dos sintomas, optou-se por realizar videolaringoscopia, que evidenciou estenose subglótica com necessidade de dilatação e aplicação de corticoide local. Devido ao conjunto de achados de vias aéreas em associação com a presença de positividade para anticorpo anticitoplasma de neutrófilo padrão citoplasmático (C-ANCA), o paciente recebeu o diagnóstico de GPA em associação com SMD com excesso de blastos tipo 2. Iniciou tratamento com ciclofosfamida prescrito pela reumatologia, com plano de tratamento conforme o protocolo CYCLOPS. No entanto, realizou apenas 3 doses devido a neutropenia persistente. Durante o acompanhamento, apresentou progressão para leucemia mielóide aguda (LMA), necessitando de dois ciclos de indução (esquema 7+3). Encaminhado para transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) aparentado compatível em remissão morfológica (mielograma com 3% de blastos e imunofenotipagem evidenciando 0,63% de blastos mielóides e alteração intensa na maturação das linhagens mielóide e monocítica). **Discussão:** A associação da GPA com neoplasias mielóides é um evento raro, porém já descrito previamente. Um estudo retrospectivo sueco encontrou 21 casos de SMD/LMA entre 3.224 casos de GPA. Tais pacientes haviam sido expostos a altas doses de ciclofosfamida por períodos prolongados e a mediana do intervalo de tempo entre os dois diagnósticos foi de 8 anos. Dessa forma, nenhum dos casos assemelha-se ao aqui descrito. Visto que existem relatos de TCTH realizados com sucesso em doen-

ças autoimunes, incluindo casos refratários de GPA, e da indicação inequívoca devido a LMA, acreditamos que, neste caso, o paciente se beneficiará desse tratamento para ambas as patologias.

409 SÍNDROME MIELODISPLÁSICA E INFILTRAÇÃO LEUCÊMICA RENAL: UM DILEMA DIAGNÓSTICO E TERAPÊUTICO

Carvalho LM, Bachour P, Bombonatti JF, Bordin JO

Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de Síndrome Mielodisplásica (SMD) Baixo Risco de comportamento atípico e agressivo, associado a complicações autoimunes, cursando com infiltração leucêmica renal. **Caso clínico:** Feminino, 50 anos, queixa de fraqueza há alguns meses, com anemia (Hb: 10,7 g/dL) e ferritina 13 mcg/L. Solicitados exames complementares e reposição de ferro, porém retorna com piora do cansaço e bradicardia. Diagnosticado bloqueio atrioventricular total, sem etiologia definida e implantado marcapasso (MP), evoluindo com diversas complicações infecciosas (sítio do MP, endocardite, pericardite e pleurite). Sem critério laboratorial para doença autoimune, iniciado corticoide empírico. Houve piora da anemia e a avaliação medular confirmou SMD (sideroblastos em anel 40%, IPSS e IPSS-R baixo risco), displasia da série eritrocítica (SE) e 0,5% células de linhagem mielóide imaturas, perfil imunofenotípico anômalo, citogenética (CTG) e FISH normais e dosagem baixa de eritropoetina (Epo). Iniciado tratamento com Epo 40.000 UI semanal, com melhora da anemia em 2 meses (Hb: 12 g/dL). Aos 6 meses, após novo quadro de fraqueza e surgimento de eritema nodoso em membros inferiores, foi iniciada azatioprina 50 mg/d, sem sucesso, apresentando febre, emagrecimento, piora da anemia (Hb: 6,6 g/dL), leucopenia com desvio escalonado, blastos (8%) e plaquetopenia. Evoluiu com proteinúria, e biópsia renal demonstrou células mononucleadas, com aspecto monocitoide, formando pequenos focos de infiltrado intersticial no parênquima renal (ímuno-histoquímica: CD68 e MPO positivos), compatível com infiltração leucêmica focal. Vermelho congo negativo. Reclassificada como SMD com excesso de blastos-1 alto risco, com variantes patogênicas nos genes: IDH2, SRSF2 e STAG2. Neste momento foi iniciado Azacitidina. Após 1º ciclo, paciente apresentou insuficiência cardíaca aguda, com perda de função cardíaca, recuperada após medicações cardioprotetoras. Substituído tratamento por decitabina a partir do 2º ciclo, melhora dos sintomas constitucionais e redução de blastos. **Discussão:** SMD Sideroblastos em Anel (SA) tem uma mediana de sobrevida estimada em 3-6 anos, com taxas de transformação para Leucemia Mielóide Aguda (LMA), em baixo risco, em torno de 5%-15%. Entretanto, muitos genes têm sido identificados no contexto da SMD, contribuindo para heterogeneidade do curso da doença e influenciando o prognóstico. Estas alterações estão presentes, em sua maioria, em paciente com CTG normal. Mutações como TP53, EZH2, ETV6, RUNX1 e ASXL1 conferem pior prognóstico, independentemente dos escores de classificação de risco. No caso desta paciente, apesar do baixo risco inicial, devido à evolução atípica e agressiva, foi realizado painel de mutações genéticas. Quanto às mutações identificadas: IDH2 presente em 7%-25% das LMA secundárias e 4%-12% das SMD, costumam responder a hipometilantes (HPM), e Enasidenibe foi autorizado pelo FDA para adultos com LMA recaídos/refratários. SRSF2 descrito em 10%-25% das SMD e 20% LMA secundárias, associado à maior chance de evolução para LMA nas neoplasias mieloproliferativas. STAG2 presente em 5,8% das SMD e 6,4% das LMA. As 3 mutações conferindo pior prognóstico. A paciente segue em tratamento com HPM enquanto aguarda pesquisa de doador para transplante de medula óssea. **Conclusão:** A combinação da análise de mutações genéticas e IPSS ou R-IPSS podem contribuir para melhor entendimento do comportamento e prognóstico da SMD em alguns casos.

410 VASCULITE LEUCOCITOCLÁSTICA ASSOCIADA A MIELODISPLASIA PRECEDENDO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

Mascarenhas CF, Nascimento MCAD, Barbosa LGR, Santos JS, Garcia MM, Nogueira MKA, Castanhel CD, Souza ABC, Higashi M, Mattos ER

Hospital Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de vasculite associada a mielodisplasia precedendo leucemia mielóide aguda, relatando avaliação clínica,

relação entre as patologias e importância do diagnóstico. **Material e métodos:** Relato de caso por meio de coleta de dados do prontuário de paciente atendido e acompanhado no Hospital Amaral Carvalho (HAC). **Resultados:** Paciente de 51 anos, masculino, previamente hígido; iniciou há seis meses quadro de bicitopenia, perda de peso, artralgia e febre. Após descartar causas infecciosas, foi realizada investigação para elucidação de provável etiologia hematológica através de avaliação medular, que evidenciou hiperplasia global com megalo-blastose e ausência de neoplasia. Paciente evoluiu com edema articular generalizado e lesões violáceas em pele, cuja biópsia revelou necrose epidérmica associada a leucocitoclasia dérmica e vasculite neutrofílica de vasos superficiais e profundos. Manteve seguimento com a hematologia e reumatologia fazendo suporte transfusional e pulsoterapia durante dois meses, com melhora (inclusive parcial dos índices hematimétricos, com independência transfusional). Após 30 dias de estabilidade, retornou com quadro de epistaxe e pancitopenia, sendo realizado novo mielograma com diagnóstico de LMA com displasia multilinhagem (LMA evolutiva de MDS). Exame citogenético mostrou: 44,XY, del(2)t(2;12)(q21;q13), add(4)(q21), del(5)(q15q33), -7, -12, add(19)(p13.3), del(20)(q11.2q13.3)[13]/44, idem, del(3)(q21)[7]. Paciente realizou esquema de indução com Citarabina e Idarubicina ("7+3"), porém, após 28 dias da indução, as lesões de pele retornaram e o mielograma mostrou falha de tratamento, evoluindo a óbito. **Discussão:** Diversas manifestações reumáticas podem preceder ou ter apresentação concomitante com doenças hematológicas. As vasculites paraneoplásicas têm como sua principal apresentação a vasculite necrotizante, histologicamente conhecida como vasculite leucocitoclástica, que perfaz 30% a 40% da totalidade. São lesões cutâneas caracteristicamente nodulares e violáceas. A sintomatologia é semelhante à dos pacientes com ausência de neoplasias e incluem lesões cutâneas inespecíficas como púrpura palpável, livedo reticular, lesões ulcerosas e necrotizantes, neuropatia periférica, anasarca, síndrome nefrótica, poliartrite assimétrica e febre. A etiologia ainda é desconhecida, mas pode haver relação com aumento da produção de citocinas pelas células tumorais, como o IFN-1 (interferon regulatory fator - 1) no caso das vasculites associadas a SMD. O diagnóstico deve excluir outras alterações de pele (infiltração leucêmica, infecções) e, para classificar como vasculite paraneoplásica, devem ser excluídas causas de vasculite infecciosa (endocardite, sepsis, vírus) e drogas. SMD associadas a vasculites têm pior prognóstico e parecem ter correlação com evolução para leucemia mielóide aguda. **Conclusão:** Haja vista a nítida correlação entre as manifestações autoimunes e doenças hematológicas, é de extrema importância o diagnóstico precoce causal de sintomatologias inespecíficas cutâneas, musculares ou articulares. A pele pode apresentar um papel fundamental na identificação de doenças sistêmicas, incluindo as hematológicas, não podendo ser negligenciada. A presença de vasculites associadas a citopenias devem ter mielodisplasia como diagnóstico diferencial.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E OUTRAS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS, INCLUINDO AS POLICITEMIAS

411 A AVALIAÇÃO DO MICROAMBIENTE VASCULAR PODE COLABORAR PARA O DIAGNÓSTICO DAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS?

Oliveira CC, Andrade AGR, Gomes PZ, Melo LN, Domingues MAC

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

Objetivos: Policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose primária (MP) são neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas (NMP/Ph-). O diagnóstico é resultado de variáveis clínicas, laboratoriais, morfológicas e citogenéticas. O microambiente vascular (MV) aponta para contextos patogênicos distintos entre essas entidades, contudo, a sua interface parâmetros diagnósticos e prognósticos ainda é campo aberto na literatura. O presente trabalho destina-se a investigar o MV nos pacientes com NMP/Ph- buscando associações entre

parâmetros morfoimunofenotípicos vasculares e variáveis anatomoclinicas. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo com 63 pacientes com NMP/Ph- (25 com TE, 14 com MP e 20 com PV). Revisão dos dados clínicos e das biópsias de MO, com imuno-histoquímica para CD34, CD105 e VEGF, efetuando avaliação quantitativa e qualitativa. Os resultados obtidos foram submetidos a análise estatística com testes paramétricos, não paramétricos e curva ROC (Receiver Operating Characteristic Curve), quando apropriado (p -valor $< 5\%$). **Resultados:** Entre 29 pacientes com evolução desfavorável, 11 (37,9%; $p = 0,020$) eram do grupo de MP, 21 tinham micromegacariócitos (72,4%; $p = 0,006$) e 13 tinham megacariócitos "em fita" (44,8%; $p = 0,003$) na biópsia de MO. A DV avaliada pelo CD34 é superior nos pacientes com evolução ruim (5,64 vasos/cga +/-4,30 versus 3,92 vasos/cga +/-3,09), contudo, a diferença não é estatisticamente significativa ($p = 0,081$). A maior DV ($p = 0,178$) é vista na MP (6,18 vasos/cga +/-2,61), seguido por PV (6,18 vasos/cga +/-4,63) e TE (4,08 vasos/cga +/-3,55). DV acima de 4,9 vasos/cga tem sensibilidade de 72,2% e especificidade de 75,6% na curva ROC ($p = 0,002$; área sob a curva = 0,756, IC95% = 0,633-0,879) para diagnóstico de MP. A diferença entre as intensidades de VEGF nos três grupos é estatisticamente significativa ($p = 0,011$), sendo maior na MP e TE. Nesses grupos, o CD105 revela intensidades crescentes acompanhadas por elevação da especificidade para o diagnóstico de MP, chegando a 88% com mediana de 1,5 na curva ROC ($p = 0,001$; área sob a curva = 0,799 IC95% = 0,657-0,941). **Discussão:** A DV avaliada pelo CD34 pode ser útil nos casos em que há dúvida diagnóstica (por exemplo, MP na sua fase celular), como é sugerido pela curva ROC. Para a DV avaliada pelo CD105, encontramos associação significativa com MP, mas não quanto aos desfechos clínicos das NM(Ph-), embora a literatura destaque sua relação com prognósticos ruins. A intensidade das imunomarcações para CD105 e VEGF é diferente significativamente entre as classificações diagnósticas com relação a evolução dos pacientes, sendo que intensidades crescentes de CD105 aumentam a especificidade para detecção de evolução desfavorável. **Conclusão:** Os critérios morfológicos associados aos desfechos desfavoráveis são aqueles classicamente definidores de MP, grupo de pior prognóstico. MV é fator acessório com potencial para colaborar no diagnóstico, sobretudo na diferenciação entre TE e MP. A abordagem qualitativa é uma ferramenta a ser melhor explorada e impõe desafios de padronização.

412 A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DE IGF1R-IRS1/2 REDUZ PROGENITORES ERITROIDES E A CARGA TUMORAL EM MODELOS MURINOS JAK2V617F

Fernandes JC^a, Fenerich BA^a, Fonseca NP^a, Silva ABA^a, Coelho-Silva JL^a, Scheucher PS^a, Rego EM^b, Figueiredo-Pontes LL^a, Machado-Neto JA^c, Traina F^a

^a Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

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

Objetivos: A ausência de remissão clínica completa na maioria dos pacientes com neoplasias mieloproliferativas (NMP) tratados com o inibidor de JAK1/2, ruxolitinibe, destaca a necessidade de novas estratégias terapêuticas. Evidências recentes indicam que a via do IGF1R/IRS é um alvo potencial para as NMP. Lisitinibe (OSI-906) é um potente inibidor altamente seletivo para IGF1R/IR, mas pouco explorado em neoplasias hematológicas. Sendo assim, o objetivo desse trabalho foi investigar os efeitos do inibidor de IGF1R/IR (OSI-906) em modelo murino de NMP *knockin* para JAK2^{V617F} e modelo de tumorigênese induzido por célula Ba/F3 JAK2^{V617F}. **Material e métodos:** Para a indução do fenótipo de NMP, células da medula óssea de camundongos *knockin* para JAK2^{V617F} foram transplantadas em camundongos *Pep boy* letalmente irradiados. Após 4 semanas, o quimerismo foi avaliado no sangue periférico pelos marcadores CD45.1 e CD45.2. Camundongos com mais de 70% de células CD45.2 foram randomizados e tratados com veículo (solução 25 mM de ácido tartárico, $n = 5$) ou OSI-906 (50 mg/kg, $n = 4$), gavagem, cinco dias por semana. Os animais foram sacrificados 7 semanas após o início do tratamento. Os progenitores eritroides no baço e na medula óssea foram avaliados pelos marcadores CD71 e Ter119. A subpopulação imatura LSK (Sca1⁺/c-Kit⁺), os proge-

nitores mieloides (Sca1⁺/c-Kit⁺), progenitores multipotentes (CD48⁺/CD150⁺) e as células-tronco hematopoéticas de longo (CTH-LP) (CD48⁺/CD150⁺) e de curto prazo (CTH-CP) (CD48⁺/150⁺) foram avaliados por citometria de fluxo. Camundongos *knockin* para JAK2^{V617F} foram sacrificados e a medula óssea foi isolada, tratada *ex vivo* com veículo ou OSI-906 ($\geq 20 \mu\text{M}$), e submetidos a estudos de MTT, clonogenicidade e expressão/ativação de proteínas. Camundongos NSG receberam uma injeção subcutânea dorsal de 100 μL (50 μL de PBS mais 50 μL de matrizel) de 2×10^6 células Ba/F3 JAK2^{V617F} e tratamento diário por gavagem com veículo (25 mM de ácido tartárico) ($n = 9$) ou OSI-906 (70 mg/kg) ($n = 7$), durante 7 dias. O volume do tumor (V) foi obtido usando a fórmula ($V = W^2 \times L \times 0,52$). **Resultados e discussões:** OSI-906 não reduziu o volume do baço, mas diminuiu significativamente os progenitores eritroides e aumentou os progenitores mieloides na medula óssea quando comparado com o veículo. Hemoglobina, hematócrito e o número de progenitores multipotentes, CTH-LP e CTH-CP não foram modulados pelo tratamento com OSI-906. Células da medula óssea de camundongos *knockin* para JAK2^{V617F} tratados com OSI-906 apresentaram redução significativa na viabilidade, formação de colônia e na ativação proteica de IGF1R, AKT, ERK e STAT3. Em camundongos NSG inoculados com Ba/F3 JAK2^{V617F}, OSI-906 foi capaz de reduzir significativamente a carga tumoral após 7 dias de tratamento. **Conclusão:** A inibição farmacológica da via de sinalização IGF1R/IRS reafirmou o importante papel desempenhado por essa via na patogênese das NMP. Entretanto, novos experimentos são necessários a fim de se determinar o melhor regime de tratamento *in vivo* e possíveis combinações de droga que minimizem toxicidade e potencializem o efeito antineoplásico da droga.

413 ANÁLISE DA ADESÃO EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA TRATADOS COM MESILATO DE IMATINIBE REFERÊNCIA E GENÉRICOS

Reis SS^a, Miranda EC^a, Seguro FS^b, Bendit I^b, Magalhães GH^c, Clementino N^d, Hauck LM^c, Fogliatto LM^e, Torriani MS^e, Rosa PC^f, Souza CA^a, Pagnano KBB^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^d Grupo Oncoclínicas, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brasil

^f Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

A adesão ao tratamento com MI pode influenciar nas respostas da LMC. No Brasil, desde junho de 2013 o MI genérico é utilizado como primeira linha de tratamento nos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). **Objetivo:** Avaliar a adesão em dois grupos, um tratado com MI genérico e outro com MI referência. **Pacientes e métodos:** Foram analisados pacientes com LMC em fase crônica tratados em primeira linha MI: Glivec[®] (Novartis), de jan/2010 a dez/2011 (retrospectivo) e genérico (Cristália e EMS), de jan/2015 a dez/2018. A Taxa de Posse de Medicamentos (TPM) foi usada para mensurar a adesão nos primeiros 6 meses de tratamento. Pacientes com TPM $< 90\%$ foram definidos como não aderentes e $\geq 90\%$ aderentes. Interrupções temporárias e definitivas foram consideradas no cálculo da adesão. Foram aplicados os testes qui-quadrado, T-test e regressão logística para avaliar quais variáveis contribuíram para predizer melhor adesão (TPM $\geq 90\%$), considerando $p < 0,05$. **Resultados:** Foram avaliados 206 pacientes, 96 tratados com Glivec[®] e 110 com genérico, 153/206 (74,3%) aderentes. A mediana de idade ao diagnóstico foi 54 e 44 anos nos grupos Glivec[®] e genérico, respectivamente ($p = 0,001$). Não houve diferença nos dois grupos quanto ao ECOG, Sokal e EUTOS ($p = 0,40$; $p = 0,35$; $p = 0,64$). A mediana entre o diagnóstico e o início do tratamento foi 42 e 23 dias, Glivec[®] e genérico, respectivamente ($p = 0,03$). A proporção de pacientes aderentes não foi significativamente diferente entre genérico (69%) e Glivec[®] (80%) ($p = 0,08$). Aos 6 meses, as taxas de resposta citogenética completa e molecular (BCR-ABL $< 1\%$) no grupo aderente foram maiores no Glivec[®] quando comparadas ao genérico (97% vs. 79,3%) ($p = 0,006$) e 83 vs. 60% ($p = 0,008$), respectivamente. Nos grupos sem adesão, não houve diferença nas respostas. Interrupção temporária do tratamento nos pacientes sem adesão: genérico ($n = 12$), com

mediana de 18 dias (7–130), pelos seguintes motivos: convulsão (1), toxicidade gastrointestinal (1), toxicidade hematológica (10); Glivec[®], apenas um paciente interrompeu por 18 dias devido à toxicidade hematológica. Nos pacientes aderentes (n = 2): um interrompeu por 15 dias por toxicidade hematológica e outro por 1 dia de esquecimento. Interrupção definitiva nos primeiros 6 meses: no grupo aderente (n = 26): no genérico 21 interromperam por resistência (9), intolerância (6), morte (2 relacionadas à LMC e 2 não relacionadas) e transferência para outro serviço (n = 2); no Glivec[®] 5 pacientes: resistência (2), intolerância (2) e abandono (1). Nos pacientes aderentes (n = 8), foram 5 interrupções definitivas: no genérico por resistência (4), intolerância (1) e abandono (1); e no Glivec[®] (n = 2) por intolerância (1) e abandono (1). Os fatores mais significativos para adesão foram tratamento com Glivec[®] (HR = 2,47; IC:95%; 1,20-5,08, p = 0,01) e EUTOS baixo risco (HR = 2,43; IC:95%; 1,54-3,83, p < 0,0001). Idade, sexo, dias entre diagnóstico e início do tratamento não mostraram valor preditivo para adesão. **Conclusões:** A proporção de pacientes com adesão foi similar em ambos os grupos. As respostas nos primeiros 6 meses no grupo aderente foram melhores com MI de referência. O fator principal para a não adesão foram os efeitos adversos. Há limitações no presente estudo quanto à coorte retrospectiva e mudanças no manejo da LMC ao longo dos anos, que podem interferir nos resultados.

414 ANÁLISE DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES PORTADORES DE POLICITEMIA VERA EM HOSPITAL TERCIÁRIO DO CEARÁ

Lopes GS^{a,b}, Jacinto VHL^b, Pinheiro GO^b, Silva JMSM^b, Ribeiro RL^b, Aguiar RGP^b, Liberato ILR^b, Oliveira IAN^b, Frota LAL^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

Objetivo: Conhecer o perfil epidemiológico e molecular dos pacientes com Policitemia Vera (PV) acompanhados no ambulatório de doenças mieloproliferativas BCR-ABL negativas do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC). **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, transversal, com 60 pacientes diagnosticados com PV e que são acompanhados no ambulatório do HUWC. A análise estatística foi realizada através do software GraphPad Prism[®] 7. O teste t de Student foi utilizado para análise das variáveis contínuas e paramétricas. Foi considerado estatisticamente significativo valor de p < 0,05. **Resultados:** A mediana de idade foi de 65 anos (19-89 anos), sendo de 70 para homens e 64 para mulheres. Quanto ao gênero, 53,3% eram do sexo masculino e 46,7% do sexo feminino, relação de 1,14:1. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a idade média e o gênero (p = 0,28). Em relação ao risco, foram encontrados 13 pacientes enquadrados como baixo risco, cuja média de idade foi de 47 anos, e 46 pacientes enquadrados como alto risco, com média de idade de 71 anos (p = 0,0001). Os fenômenos trombóticos foram encontrados em 7 pacientes (12%). Estratificando pelo gênero, 4 homens e 3 mulheres apresentaram pelo menos um fenômeno trombótico (p > 0,99). Em relação à idade, foi observado que 2 pacientes com idade menor que 60 anos e 5 pacientes com idade maior ou igual que 60 anos apresentaram fenômenos trombóticos (p > 0,99). Quanto às mutações, 94% dos pacientes apresentavam JAK-2 positivo e 6% dos pacientes apresentaram JAK-2 negativo. **Discussão:** A Policitemia Vera é uma neoplasia mieloproliferativa BCR-ABL negativa caracterizada por aumento da massa eritrocitária, com frequente associação com leucocitose e trombocitose. Tem um risco de evolução para mielofibrose e leucemia aguda. Geralmente acomete indivíduos na faixa etária entre 50-80 anos e apresenta discreto predomínio no sexo masculino. No presente estudo, foi observado que 70% dos pacientes apresentavam idade ≥ 60 anos. Quanto à prevalência de fenômenos trombóticos, até 30% dos pacientes podem apresentá-los. Neste estudo, observamos uma prevalência menor. Considerando a mutação no éxon 14 do gene JAK 2, V617F, a maioria das séries aponta que de 90%-95% dos pacientes apresentam esta alteração citogenética. Os 5%-10% restantes apresentam mutação no éxon 12. Foi observada prevalência semelhante da mutação V617F do JAK 2 no presente estudo e o reportado na literatura. A pesquisa da mutação no éxon 12 não está disponível no centro onde o estudo foi realizado. **Conclusão:** Os dados demonstrados no estudo são semelhantes aos observados em outras publicações. Uma menor prevalência de fenômenos trombóticos foi relatada. As limitações do presente estudo foram o pequeno número de pacientes e por tratar-se de uma população de centro único e especializado no tratamento dessa condição. Os dados en-

contrados referem-se à população estudada, não podendo ser extrapolados para outros centros.

415 ANÁLISE DO PERFIL GENÉTICO E MOLECULAR E SUA RELAÇÃO COM RISCO TROMBÓTICO EM PACIENTES PORTADORES DE TROMBOCITEMIA ESSENCIAL EM UM HOSPITAL PÚBLICO NO CEARÁ

Lopes GS^{a,b}, Jacinto VHL^b, Rocha CDF^b, Silva JMSM^b, Ribeiro RL^b, Aguiar RGP^b, Barroso FD^{a,b}, Liberato ILR^b

^a Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

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

Objetivo: Conhecer o perfil genético e molecular dos pacientes com Trombocitemia Essencial (TE) acompanhados no ambulatório de neoplasias mieloproliferativas BCR-ABL negativas no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e sua relação com risco trombótico. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, transversal com 74 pacientes diagnosticados com TE de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde de 2018 e que são acompanhados no ambulatório do HUWC. Os prontuários médicos foram revisados e os dados sobre idade atual, gênero, perfil genético e molecular, e fenômenos trombóticos prévios. A análise estatística foi realizada através do software GraphPad Prisma 7. Para análise da significância estatística da relação entre variáveis categóricas foi utilizado o teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas não paramétricas foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Foi considerado estatisticamente significativo valor de p < 0,05. **Resultados:** A mediana de idade entre os 74 pacientes analisados foi de 66 anos (25-82 anos). Quanto ao gênero, 21 eram do sexo masculino e 53 do sexo feminino, com relação de 1:2,5. A idade mediana foi de 67 e 62 para os sexos masculino e feminino, respectivamente (p = 0,34). O cariótipo foi pesquisado em 14 pacientes, um deles sem metáfase, 12 com cariótipo normal e um com hiperdiploidia (92 cromossomos). A informação sobre o perfil molecular de 68 pacientes estava disponível. A mutação do JAK2 (V617F) foi positiva em 34 (50%) e negativa em 34 pacientes. Em relação aos pacientes com teste negativo para JAK 2, apenas 10 tinham pesquisa da mutação no CALR, sendo positiva em 5 pacientes. Somente 3 pacientes CALR negativos tinham a pesquisa da mutação do MPL, e nenhum deles era positivo. Portanto, 3 pacientes eram triplo negativos. Eventos trombóticos foram observados em 8 casos: 5 entre pacientes com mutação do JAK 2, e 3 sem a mutação (p = 0,47). Em relação ao JAK2 e trombose, a sensibilidade foi de 62%, especificidade de 52%, com valor preditivo positivo de 14% e valor preditivo negativo de 91%. **Discussão:** A trombocitemia essencial é uma doença caracterizada por hiperplasia megacariocítica sem atipias e presença de algum marcador de clonalidade. A idade mediana é de 60-65 anos, semelhante ao encontrado no presente estudo. Há um predomínio entre as mulheres na maioria das séries. Quanto ao perfil molecular, a mutação JAK 2 está presente em 50%-60% dos pacientes, a do CALR em 10%-20% e a do MPL em até 10% dos casos. Cerca de 10% são triplo negativos. É conhecido que a presença da mutação no JAK 2 está relacionada com aumento do risco trombótico. No presente estudo, não foi observado aumento do risco trombótico entre os pacientes com essa mutação, provavelmente pela pequena amostra e número de eventos. **Conclusão:** O estudo demonstrou uma idade mediana semelhante ao relatado na literatura. Quanto ao gênero, foi demonstrado um predomínio entre as mulheres. Apesar de não disponível para todos os pacientes, a presença da mutação do JAK 2 em 50% dos pacientes é compatível com o relatado por outros centros.

416 ANÁLISE FARMACOECONÔMICA DO TRATAMENTO DE VIDA REAL DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM UMA INSTITUIÇÃO PRIVADA, CONSIDERANDO O USO DE GENÉRICOS E PROJEÇÃO DE UMA EVENTUAL DESCONTINUAÇÃO

Centrone R, Bonafe I, Sekiya E, Bellesso M, Aranha M, Dias D, Silva RSA, Alves A

Instituto Hemomed, São Paulo, SP, Brasil

O Sistema Único de Saúde (SUS) não cobre exames de PCR quantitativo para BCR-ABL (PCR-Q), que são fundamentais para o monitora-

mento adequado do tratamento de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e para uma eventual descontinuação. No sistema privado há cobertura de exames, mas não o suficiente para se proporcionar descontinuação de tratamento de maneira segura. **Objetivos:** Análise de vida real de 140 pacientes tratados no Instituto Hemoméd de Oncologia e Hematologia, onde se determinou o custo hipotético de tratamento com as três opções de primeira linha em um cenário sem descontinuação e, em uma segunda análise, o cálculo do impacto financeiro de uma eventual descontinuação de pacientes com RM4,0. **Material e métodos:** Análise de dados retrospectivos epidemiológicos consecutivos de 140 pacientes com LMC em fase crônica tratados somente com mesilato de imatinibe em primeira linha, sendo 5% com Glivec® e 95% com genérico ou cópias. Mediana de tratamento: 5 anos; mediana de idade ao diagnóstico: 47 anos. Expectativa de vida estimada em 76,8 anos (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE-2018)). Para análise foram excluídos 14 pacientes acima desta faixa etária, resultando um total de 126 pacientes, sendo que 26 pacientes (20,6%) com RM4,0 elegíveis para descontinuação. Análise: Custo do tratamento dos 26 pacientes com as três opções de primeira linha: Glivec®, imatinibe e nilotinibe, incluindo exames de PCR semestrais por 29 anos dos pacientes com RM4,0 sustentada por 2 anos, em um cenário sem descontinuação Análise 2: Cenário de descontinuação: 50% dos pacientes que descontinuam vão retornar ao tratamento. Analisamos o custo de 13 pacientes que seguiriam o tratamento por 29 anos, realizando PCR trimestrais e mais 13 pacientes que permaneceriam sem tratamento mas realizariam, como monitoramento, PCR mensais no primeiro ano, bimestrais no segundo ano e trimestrais entre o terceiro e quinto anos, e semestrais a partir do sexto ano até completar-se 29 anos de seguimento. **Resultados:** Análise 1: Custo real de tratamento de 26 pacientes: mantida primeira linha, sem descontinuação (Base Brasíndice), por 29 anos, incluindo exames de PCR. Glivec®: R\$ 695.092.520,00/Custo por paciente: R\$ 4.964.948,00/imatinibe genérico: R\$ 453.188.056,00/Custo por paciente: R\$ 3.327.056,00/nilotinibe: R\$ 672.924.664/Custo por paciente: R\$ 4.806.604,00. Custo do PCR (Análise de mercado): R\$469,96. Análise 2: Análise da descontinuação de 13 pacientes e continuidade dos outros 13 pacientes. Glivec®: Economia total: R\$68.824.088,00 total/R\$ 2.731.116,00 por paciente. Imatinibe genérico: Economia total: R\$ 44.566.360,00/R\$ 1.768.508,00 por paciente. **Discussão:** Nós apresentamos, com valores obtidos pelos dados oficiais da Brasíndice, a projeção real de custo contínuo de tratamento de 26 pacientes por 29 anos e a projeção de impacto financeiro da descontinuação de 13 pacientes. Tais resultados proporcionariam, em 29 anos, conforme a projeção abaixo: Glivec®: 146.422 exames; imatinibe genérico e cópias – 94.827 exames; nilotinibe – 318.853 exames. **Conclusão:** As análises e projeções demonstradas neste estudo sugerem a viabilidade econômica da realização sistemática de PCR-Q para LMC, em um cenário de descontinuação de tratamento.

417 ANORMALIDADES FENOTÍPICAS E FUNCIONAIS DAS CÉLULAS NATURAL KILLER COMPROMETEM A IMUNOVIGILÂNCIA ANTITUMORAL EM MODELO MURINO DE NEOPLASIA MIELOPROLIFERATIVA JAK2V617F

Bianco TM^{a,b}, Pereira-Martins DA^{b,c}, Lopes IA^{a,b}, Palma PVB^b, Scheucher PS^a, Silva CA^b, Mullally A^d, Kobayashi SS^e, Rego EM^{b,f}, Phd LLFM^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro de Terapia Celular e Hemoterapia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^d Departamento de Medicina, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos

^e Departamento de Medicina do Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Estados Unidos

^f Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

A mutação Jak2V617F é a principal alteração molecular das células-tronco hematopoéticas (CTH) iniciadoras das Neoplasias Mieloproliferativas BCR/ABL-1 negativas (NMP). As células Natural Killer

(NK) compõem a imunidade inata e, devido a seu alto potencial citotóxico e secretório, apresentam um papel chave na resposta contra tumores e na inflamação. Recentemente, demonstrou-se, por meio de ensaios de cultura celular e modelos de transplante in vivo, que células NK funcionais podem inibir as propriedades de CTH não neoplásicas (Figueiredo-Pontes et al. 2019, em revisão JCI). Assim, considerando evidências de que as CTH podem responder aos estímulos mediados pelas células NK, acreditamos que a deficiência funcional dessas células possa contribuir para a patogênese das NMP. Objetivamos, com este trabalho, avaliar o fenótipo e a função de células NK isoladas de camundongos portadores da mutação Jak2V617F. Utilizamos o modelo murino condicional knockin de expressão heterozigótica da mutação Jak2V617F (Jak2VF), que induz uma NMP muito semelhante à PV humana (Mullally et al., Cell, 2010). Realizamos a caracterização fenotípica das células NK no baço dos camundongos Jak2WT e com Jak2VF. Por meio de ensaios funcionais, avaliamos a expressão do marcador de ativação (CD69) e do marcador de degranulação (CD107a) nas células NK do baço de camundongos Jak2WT e Jak2VF após um estímulo de 3 horas com PMA (do inglês Phorbol 12-myristate 13-acetate) (2,5 ug/mL) e ionomicina (0,7 ug/mL). Além disso, estudamos a proliferação de células NK Jak2WT e NK Jak2VF isoladas por sorting e estimuladas com IL-2 por 72 horas. Os dados de expressão antigênica foram adquiridos no citômetro de fluxo FACSCanto™II, e a análise foi realizada utilizando o software FlowJo versão X. Os dados foram expressos como medianas e as análises estatísticas realizadas no software GraphPad Prism 8.0, utilizando o teste de Mann-Whitney com significância estatística determinada quando valor de $p \leq 0,05$. A análise de células NK do baço dos camundongos de nosso modelo demonstrou uma redução na frequência dessas células (Jak2WT: 5,5% vs Jak2VF: 2,1%; $p = 0,002$). Por outro lado, não observamos diferenças entre os grupos quando avaliamos os números absolutos de células NK (Jak2WT: $8,9 \times 10^4$ vs Jak2VF: $8,7 \times 10^4$; $p > 0,05$). Nossos dados mostraram que, em comparação aos controles, o grupo Jak2VF apresentou um acúmulo de células NK imaturas (CD11b⁻) no baço (Jak2WT: 13% vs Jak2VF: 28%; $p = 0,0006$) e uma redução de células maduras (CD11b⁺) (Jak2WT: 87% vs Jak2VF: 72%; $p = 0,0009$). Em nossos ensaios funcionais, observamos uma redução de células NK Jak2VF que expressam o marcador de ativação CD69 (Jak2WT: 3×10^5 vs Jak2VF: $3,5 \times 10^3$; $p = 0,05$) e o marcador de degranulação CD107a (Jak2WT: $1,38 \times 10^5$ vs Jak2VF: $1,55 \times 10^3$; $p = 0,05$) quando comparadas ao grupo Jak2WT. Além disso, observamos que as células NK Jak2VF reduziram sua capacidade de proliferação após serem estimuladas com IL-2 ($p = 0,05$). Considerando que o número de células NK com fenótipo maduro e funcionais são essenciais para a resposta antitumoral, acreditamos que a disfunção NK aqui observada possa favorecer a expansão das células-tronco transformadas e progressão das NMP. Estratégias que visem otimizar a função imune dependente de células NK podem consistir em opção terapêutica futura.

418 AO DIAGNÓSTICO, VARIANTES DE SPLICING SÃO MAIS FREQUENTES EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA QUE NÃO RESPONDEM A TERAPIA COM OS INIBIDORES TIROSINA QUINASE

Stelzer GT^a, Reis R^a, Correia N^a, Monteiro A^a, Farias L^a, Louise I^b, Britto L^b, Bonecker S^a, Zalberg I^a, Gutiyama LM^a

^a Divisão de Laboratórios do Centro de Transplante de Medula Óssea, Laboratório de Biologia Molecular, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Apesar do sucesso terapêutico do inibidor tirosina quinase (ITK) na leucemia mieloide crônica (LMC), alguns pacientes apresentam resistência ao tratamento, fazendo deste um problema de relevância clínica (entre 20% a 30% dos pacientes não atingem a resposta esperada ao medicamento). A presença de mutações no domínio tirosina quinase do gene quimérico BCR-ABL1 (DQ) é o mecanismo mais relevante descrito até o momento. Além de mutações, foi observada uma alta ocorrência de deleções e inserções no DQ de pacientes não respondedores. Uma das principais deleções observadas é a deleção do éxon 7, cuja frequência é de aproximadamente 30%; outra modificação bastante frequente (62% nos pacientes em fase crônica e 21% de pacientes na crise blástica) é a inserção de 35 pb entre os exons 8 e 9 (INS35). Porém, diferente do que é observado para as

mutações pontuais, ainda não há consenso na literatura sobre o valor prognóstico na resposta dos pacientes ao tratamento com ITK. **Objetivo:** Visando contribuir com os dados na literatura, essas alterações e seus desfechos clínicos foram analisados em uma coorte clínica e molecularmente bem caracterizada do Laboratório de Biologia Molecular do INCA. **Metodologia:** Amostras de xxx pacientes com LMC ao diagnóstico, durante o acompanhamento da resposta molecular e em indivíduos saudáveis foram analisadas por sequenciamento de Sanger. MannWithney e Kaplan Meyer foram utilizados para as análises estatísticas (GraphPad Prism 5.0). **Resultado:** Uma frequência menor das variantes (del7 e INS35) foi observada no grupo de indivíduos saudáveis e de pacientes que obtiveram uma melhor resposta quando comparado ao grupo de pacientes resistentes ao tratamento. A presença da INS35 e deleção do éxon 7 no grupo de indivíduos saudáveis evidenciam que essas alterações não são exclusivas da LMC e tratam-se, provavelmente, de isoformas variantes de splicing alternativo do RNA mensageiro. Entretanto, foi constatado que a deleção do éxon 7 está associada a níveis elevados dos transcritos BCR-ABL1, mas esta deleção não está associada à categoria de falha ao inibidor, a ocntrário da INS35, que apresentou uma frequência estatisticamente significativa em pacientes em falha terapêutica. Ao diagnóstico, pacientes respondedores tardios obtiveram maior frequência da deleção, corroborando a hipótese de que essa alteração pode estar associada a uma demora a atingir resposta satisfatória à terapia. **Discussão e conclusão:** A frequência de amostras positivas para deleção total do éxon 7 é maior para pacientes respondedores tardios e com resistência secundária, enquanto a INS35 estava associada a pacientes com falha primária. A del7, talvez, esteja dificultando a ligação do ITK à enzima quinase, contribuindo assim para o atraso na resposta ao medicamento. Dados de estrutura proteica seriam ideais para elucidar esta hipótese.

419 AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS POLIMORFISMOS MMP2 RS243865 E MMP9 RS17576 EM PACIENTES COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

Nascimento FRBD^a, Neto PLF^a, Araújo GVS^a, Andrade AMG^a, Silva JLC^a, Araújo AS^b, Bezerra MAC^a, Lucena-Araújo AR^a

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

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

Neoplasias mieloproliferativas crônicas como Policitemia Vera (PV), Trombocitemia Essencial (TE) e Mielofibrose (MF) são malignidades hematológicas que surgem da proliferação clonal de células-tronco neoplásicas na medula óssea e que compartilham de características fisiopatológicas e clínicas comuns. As metaloproteinases de matriz são enzimas proteolíticas capazes de remodelar a matriz extracelular (MEC) ativando citocinas e fatores de crescimento que atuam em vias de sinalização tanto na homeostase como na carcinogênese. Com o objetivo de avaliar o papel das metaloproteinases nas neoplasias mieloproliferativas crônicas, foram investigados dois polimorfismos de base única nos genes MMP2 e MMP9 e suas possíveis associações com as características clínicas das doenças. O estudo foi do tipo análise exploratória. Foram analisados 293 pacientes sendo 75 de PV, 165 de TE e 53 de MF. As genotipagens dos polimorfismos rs243865(-C>T) e rs17576(A>G) foram realizadas por meio da técnica de PCR em tempo real. Empregando-se o modelo genético de herança dominante, nos homocigotos ancestrais (CC) foram encontradas associações significantes do polimorfismo rs243865 do gene MMP2, com maior frequência de sangria ($p = 0,041$) em pacientes de PV e com hiperplaquetose ($p = 0,012$) em pacientes de TE, e ainda uma tendência à maior frequência de trombose ($p = 0,055$) nos casos de mielofibrose. O polimorfismo rs17576 do gene MMP9 também mostrou-se associado a achados clínicos relevantes como prurido ($p = 0,002$) em PV e à maior frequência de necessidade transfusional ($p = 0,019$) em pacientes de MF, ambos para o genótipo AG, utilizando-se do modelo codominante. Dessa forma, os resultados deste trabalho revelaram associações inéditas dos polimorfismos dos genes MMP2 e MMP9 com manifestações clínicas relevantes que impactam na qualidade de vida, estratificação de risco e, conseqüentemente, o prognóstico de pacientes com Policitemia Vera, Trombocitemia essencial e Mielofibrose.

420 AVALIAÇÃO DE RESULTADO DOS PACIENTES COM SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA TRATADOS COM IMATINIBE NO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG

Petrocchi JA, Santana SA, Magalhães GHR, Souza EG, Torga JP, Cardoso PSR, Ramos IG, Duarte FOC, Mesquita FP, Silva AF

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Descrever características clínicas e moleculares ao diagnóstico e evolução dos pacientes com síndrome hipereosinofílica (SH) tratados com mesilato de imatinibe no Hospital das Clínicas da UFMG. **Método:** Análise retrospectiva dos pacientes com SH acompanhados no ambulatório de doenças mieloproliferativas de junho de 2002 a junho de 2019. **Resultados:** Foram encontrados 12 pacientes que receberam o diagnóstico de leucemia eosinofílica crônica não especificada, classificação WHO 2016, que foram tratados com mesilato de imatinibe, e 5 pacientes com síndrome hipereosinofílica idiopática que não foram tratados com inibidor de tirosina quinase. Dos 12 pacientes do estudo, 11 eram homens e 1 era mulher. Idade média de 48 anos. Exames ao diagnóstico: mediana da leucometria 38.500, plaquetometria 130.000, hemoglobina 10 e eosinofilia 8451 (1.571 a 54.460). O principal acometimento foi como hepatoesplenomegalia, sem lesão de outros órgãos-alvo. O rearranjo FIP1L1-PDGFA foi encontrado em 5 pacientes. A translocação (5;12) (q33;p13) foi encontrada em 3 pacientes e a translocação (5;16)(q33;p13) foi encontrada em 1 paciente. Não foram encontradas alteração citogenética e/ou molecular em três pacientes que foram submetidos à prova terapêutica com imatinibe. Dose prescrita: 1 paciente: 100 mg/semana. 1 paciente 400 mg/dia e 10 pacientes 100 mg/dia. Todos os pacientes em questão evoluíram com normalização da eosinofilia após início do tratamento, mantendo boa resposta clínica e hematológica. A sobrevida dos pacientes em tratamento é de 100%, com mediana de 10 anos (2-18). **Discussão:** As SH são um grupo de doenças clonais raras, caracterizadas por persistente eosinofilia periférica $> 1,5 \times 10^9$, não reacional, não associada a outra doença hematológica e com lesão de órgãos-alvo decorrente do aumento de eosinófilos. A presença dos rearranjos PDGFRA, PDGRFB, nos nossos casos representada pelas translocações do cromossomo 5, são sensíveis aos inibidores de tirosina-quinase (ITK) e foi confirmada na nossa análise. O imatinibe foi utilizado como estratégia terapêutica para todos os pacientes com SH com resposta clínica e hematológica em todos os casos e com mediana de sobrevida superior à encontrada na literatura. Ainda que dados mais robustos não estejam publicados, a sobrevida média após introdução de imatinibe é estimada em 65 meses (DAVID M, et al. 2007). Nossa coorte acompanha a literatura na distribuição entre os sexos, mas difere nos órgãos-alvo frequentemente acometidos, que são pele e trato gastrointestinal, ao passo que nos nossos são visceromegalias. A única paciente mulher do grupo necessitou um maior tempo de tratamento para obter uma resposta hematológica, necessitando de maior dose e associação com corticoide; infere-se que uma doença menos sensível ao ITK que as encontradas nos homens. Dois pacientes suspenderam o tratamento por decisão própria. Um mantém resposta hematológica após 4 anos de suspensão e outro perdeu segmento. Doses baixas de imatinibe e, até mesmo, um paciente em remissão sem terapia mostra uma sensibilidade da doença ao tratamento proposto. **Conclusão:** Os pacientes de SH tratados com imatinibe tiveram uma resposta clínica e hematológica e de sobrevida excelentes, muito diferente dos tratamentos anteriores ao advento dos ITK.

421 AVALIAÇÃO DO CONTROLE HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM POLICITEMIA VERA EM TRATAMENTO AMBULATORIAL NO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA

Junior LMB^a, Cliquet DB^a, Cliquet MG^{a,b}

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

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba/SECONCI, Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A Policitemia Vera (PV) é um transtorno mieloproliferativo crônico raro, pertencente à subcategoria BRC-ABL1 negativos das doenças hematopoéticas, que cursa principalmente com panmielose, esplenomegalia e predisposição a fenômenos trombóticos. Aproximadamente 96% e 3% exibem mutações somáticas em éxon

14(JAK2V617F) e éxon 12 da JAK2 (Janus Kinase 2; 9p24), respectivamente. O defeito nessa molécula está associado à proliferação eritroide independente de eritropoietina (EPO), e é considerado um critério maior para o diagnóstico, segundo parâmetros da OMS de 2016. A classificação de acordo com risco cardiovascular é essencial para tratamento e prognóstico. **Objetivos:** Avaliar o controle da PV em pacientes em tratamento ambulatorial no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS); relacionar complicações apresentadas com o curso da doença; classificar pacientes quanto ao risco e identificar tratamentos utilizados ao longo da evolução da doença e toxicidades relacionadas ao seu uso. **Material e métodos:** Definimos como critérios para bom controle: níveis de hematócrito menores de 45% e de leucócitos abaixo de $11.000/\text{mm}^3$ após instituído tratamento; frequência de eventos trombóticos reduzida após tratamento; e não evolução para leucemia ou mielofibrose durante o acompanhamento. Classificou-se em alto risco pacientes acima de 60 anos ou com histórico de trombose e baixo risco na ausência desses critérios. As informações acima – e os dados demográficos – foram coletados de 19 prontuários durante o período de estudo, sendo computados em planilha de Excel e analisados de maneira descritiva e quantitativa. **Resultados:** Entre os 19 prontuários analisados, 10 pacientes apresentaram eventos trombóticos arteriais prévios e apenas 3 eventos trombóticos venosos; após o tratamento, a frequência de eventos caiu para 6 e 0, respectivamente. O valor de hematócrito se manteve abaixo dos 45% e apenas 3 pacientes apresentaram leucocitose ($> 11 \times 10^9/\text{L}$) após o tratamento. Nenhum dos casos evoluiu para leucemia ou mielofibrose. Foram classificados como alto risco 84% da amostragem, sendo 57,7% por eventos trombóticos anteriores. **Discussão:** A quantidade de alto risco destoa da literatura, por apresentar 13 pacientes com eventos trombóticos prévios na amostragem de 19. Isso se deve pelo alto grau de comorbidades e pelo diagnóstico mais tardio (média de 66 anos em nosso estudo). A queda dos valores de hematócrito e dos episódios de trombose (6 episódios pós-tratamento), associado ao baixo número de pacientes com leucocitose após o tratamento instituído (apenas 3 com leucócitos acima de $11.000/\text{mm}^3$), sugere controle efetivo da doença. **Conclusão:** Os pacientes em tratamento ambulatorial de PV no CHS têm apresentado controle satisfatório da doença, com redução importante dos níveis de hematócrito e leucócitos e, consequentemente, de eventos trombóticos, agudização da doença e de mielofibrose. O uso da hidroxiureia foi, portanto, comprovadamente benéfico para os pacientes.

422 AVALIAÇÃO PROSPECTIVA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM LMC TRATADOS COM NILOTINIBE

Lana TP^a, Delamain MT^a, Duarte GO^a, Menezes F^b, Souza CA^a, Paula EV^a, Pagnano KBB^a

^a Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

^b Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: Em uma análise retrospectiva, relatamos que 14,2% dos pacientes com LMC tratados com nilotinibe entre 2005 e 2013 desenvolveram eventos oclusivos arteriais. Desde 2015, o monitoramento rigoroso da glicose, dos níveis lipídicos, da avaliação do risco cardiovascular e da ultrassonografia com Doppler carotídeo foi implementado na rotina de atendimento de pacientes com LMC que recebiam nilotinibe. **Objetivos:** Avaliar a incidência de eventos cardiovasculares (ECV) em pacientes com LMC tratados com nilotinibe em um único centro. **Métodos:** Análise atualizada da coorte retrospectiva tratada de 2005-2013 e inclusão de todos os dados de pacientes com LMC tratados com nilotinibe até 2019 (prospectiva desde 2015). O corte de dados foi em abril de 2019. Fatores de risco basais para doença CV foram coletados no início e todos os eventos CV que ocorreram durante o tratamento foram registrados. O risco CV foi calculado usando o gráfico SCORE da *European Society of Cardiology*. Na coorte prospectiva, glicemia, colesterol e triglicérides foram monitorados a cada 6 meses e ultrassonografia com Doppler uma vez ao ano. **Resultados:** Ao todo, 59 pacientes tratados com nilotinibe em primeira linha (n = 6) ou segunda e terceira linha (n = 53) foram analisados: 52,5% do sexo masculino, a mediana de idade do nilotinibe foi de 46 anos (20-76). Comorbidades basais: hipertensão (n = 25), diabetes (n = 3), dislipide-

mia (n = 23), obesidade (n = 21), hipotireoidismo (n = 6), doença arterial crônica (n = 3), insuficiência cardíaca (n = 4), acidente vascular cerebral prévio (n = 1), doença renal crônica (n = 4), tabagismo (n = 13). ESC Nível de risco cardiovascular no início: alto e muito alto (17,5%), baixo e moderado (n = 78,7%). Dezoito dos 59 pacientes (29,5%) apresentaram evento arterial. Quatro foram previamente relatados na coorte retrospectiva: infarto agudo do miocárdio (IAM) (1), DAOP com amputação (1), acidente vascular encefálico (AVE) (1), obstrução coronariana com implante de stent (1) e 14 eventos novos: estenose carótídea (mais de 50% de obstrução) (n = 9), AVE (n = 3), morte por IAM (n = 1), obstrução coronariana com implante de stent (n = 1). Um paciente com LMC e PV apresentou trombose venosa profunda. Eventos arteriais graves foram mais frequentes em pacientes com alto e muito alto risco cardiovascular, mas a estenose de carótida também se desenvolveu em pacientes jovens, com baixo risco cardiovascular (n = 3) e em seis pacientes com risco moderado e alto de CV. A mediana do tempo entre o início do nilotinibe e o evento arterial foi de 50 meses (2-128). O nilotinibe foi descontinuado para a maioria dos pacientes e eles foram tratados de acordo com as diretrizes cardiológicas padrão. **Conclusão:** Os pacientes tratados com nilotinibe necessitam de cuidadoso monitoramento do CV, mesmo aqueles com baixo e moderado risco cardiovascular. A estenose de carótida pode ser detectada em pacientes assintomáticos e pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares graves.

423 CANDIDEMIA EM PACIENTES COM NEOPLASIA HEMATOLÓGICA

Diniz MV^a, Araújo PSR^{a,b}, Junior VRS^{a,c}, Neto RGL^a, Gimino NMR^d, Costa MFH^{a,c,d}, Assis RA^d, Barros JF^a, Correia MCB^{a,c,d}, Neves RP^d

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

^b Instituto Aggeu Magalhães, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Recife, PE, Brasil

^c Liga Acadêmica de Hematologia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

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

Introdução: Infecções da corrente sanguínea (ICS) por espécies de Candida são a quarta causa de infecções invasivas com altas taxas de morbidade e mortalidade. **Objetivo:** Estudar e verificar a ocorrência de infecções da corrente sanguínea por espécies de Candida em pacientes internados no serviço de onco-hematologia de um hospital público especializado no tratamento de câncer no estado de Pernambuco. **Material e métodos:** Foram analisadas 105 amostras clínicas no laboratório de micologia médica da Universidade Federal de Pernambuco. O diagnóstico micológico foi realizado por meio de automação (BACTEC 9120/PHOENIX™-BD), identificação proteômica (MALDI-TOF MS) e análise molecular (PCR). O teste de suscetibilidade antifúngica seguiu as recomendações do BSI M27-a3 do Clinical & Laboratório Standards Institute-CLSI (2008). **Resultados:** Análise estatística descritiva foi realizada no programa GraphPad Prism6, por meio do teste exato de Fisher e do cálculo da odds ratio (intervalo de confiança de 95% para $p < 0,5$). Entre as amostras estudadas, nove leveduras (8,57%) foram do gênero *Candida*, sendo seis (66,66%) *C. tropicalis* e três (33,34%) *C. albicans*. Os isolados foram completamente suscetíveis aos agentes antifúngicos testados. A morte ocorreu em 66,6% dos casos. **Discussão:** A incidência de ICS por espécies do gênero *Candida* encontradas neste estudo pode ser considerada elevada quando comparada a estudos semelhantes em diferentes regiões geográficas. Al Tthaqafi et al. (2014) avaliaram pacientes com malignidade hematológica e ICS por *Candida* e encontraram *C. albicans* como a espécie mais frequente (34,1%) seguida por *C. tropicalis* (15,5%), *C. parapsilosis* (11,9%) e *C. glabrata* (9,1%). Nestes, houve uma taxa de mortalidade de 57,8% para espécies de *Candida* não albicans. A alta taxa de mortalidade (50,8%) foi associada à ausência de tratamento antifúngico. Embora vários estudos mostrem *C. tropicalis* como a primeira ou segunda espécie de *Candida nonalbicans* mais incidente, o presente estudo obteve resultados semelhantes aos realizados no norte e sul da Índia e em Taiwan, que identificaram *C. tropicalis* como a espécie mais frequente em pacientes com neoplasias hematológicas. Em relação aos fatores de risco analisados no presente estudo, houve associação significativa entre a admissão na UTI e a ICS pelas espécies de *Candida*, justificando, assim, a alta incidência de morte.