

de mutações em reguladores epigenéticos, genes de emendas (*splincing genes*) e genes transformadores leucêmicos, designando um novo grupo denominado “Alto Risco molecular”, se houver presença de pelo menos um desses genes: *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* OU *IDH1/2*. O acesso a este painel molecular no caso em questão seria de extrema importância, pois poderia alterar a estratificação de risco do paciente e conseqüentemente mudar a terapia indicada. **Conclusão:** A falta de acesso ao painel molecular para MFP neste jovem pode culminar em uma indicação mais tardia de TMO, em um momento de performance status pior do paciente, dentro de um cenário de dependência transfusional e evolução clonal. Portanto, é necessário e urgente a incorporação de novas tecnologias, acessibilidade e disseminação da técnica para que esteja disponível ao alcance de todos, pois o estudo genético em um contexto em que a medicina é cada vez mais personalizada é um caminho sem volta.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.193>

193

A IMPORTÂNCIA DA APLICAÇÃO DO ESCORES PROGNÓSTICOS DIPSS E DIPSS PLUS E O PAPEL DO CARIÓTIPO NESTA APLICAÇÃO EM UM GRUPO DE PACIENTES BRASILEIROS COM MIELOFIBROSE

R.S. Taavares^a, M. Conchon^b, N.C.D. Clementino^c, K.B.B. Pagnano^d, S.A. Santana^c, R.T. Centrone^e, A.C.K. Nascimento^f, F.S. Seguro^g, I. Bendit^g

^a Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

^b Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

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

^e Instituto Hemomed de Oncologia e Hematologia, São Paulo, SP, Brasil

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

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

A mielofibrose (MF) é das neoplasias mieloproliferativas (NMP) BCR-ABL negativas a que apresenta a menor sobrevivida. Esta pode variar de < 1 ano a até > 20 anos. O único tratamento com curativo é o Transplante Alogênico de Medula Óssea, mas que está associado a alta morbidade e mortalidade na MF, e deve ser indicado criteriosamente. Para se determinar o prognóstico destes casos, são utilizados escores prognósticos. O IPSS é o escore prognóstico utilizado ao diagnóstico, usando idade > 65 anos, sintomas constitucionais, HB < 10 g/dL, Leucócitos > 25 x 10⁹/L, e blastos em SP ≥ 1%, com 4 subgrupos prognósticos: favorável, Intermediário 1, Intermediário 2 e alto risco. O DIPSS utiliza as mesmas variáveis, avalia o prognóstico a qualquer momento do seguimento, assim como

o DIPSS plus, que introduz dependência transfusional, plaquetopenia e alterações de cariótipo de medula óssea. Ambos também definem esses 4 grupos prognósticos. Entretanto, quando se comparou no estudo que determinou o DIPSS plus ambos os escores dinâmicos, notou-se uma discrepância bastante significativa, sendo discordante em 26,1% dos casos, e em 24% o escore de risco foi subestimado pelo DIPSS. Foram analisados retrospectivamente 215 casos de pacientes com MF, de janeiro de 2016 a setembro de 2019, oriundos de 7 centros de referência no Brasil, e estudados o DIPSS e DIPSS plus destes casos. Destes pacientes, 5 casos foram excluídos, por diagnóstico incorreto. Nos 210 pacientes restantes observou-se a idade média de 66 anos (55 - 73 anos), sendo 87 (41,5%) mulheres e 123 (58,5%) homens. Em 209 pacientes foi possível calcular o DIPSS, sendo 50 (23,9%) de Baixo Risco, 90 (43%) risco Intermediário 1, 60 (28,7%) risco Intermediário 2, e 9 (4,3%) de Alto Risco. O DIPSS plus foi obtido em 139 (66,1%) casos, sendo que 34 (24,4%) eram de Baixo Risco, 54 (38,8%) risco Intermediário 1, 45 (32,3%) risco Intermediário 2, e 06 (4,3%) de Alto Risco. Em 139 (66,1%) deles tinha-se disponível tanto o DIPSS como o DIPSS plus. Quando comparados entre si, observamos concordância em 110 (79,1%) casos, e discrepância em 29 (20,8%). O DIPSS plus elevou a categoria de risco em 26 (18,7%) casos, e diminuiu em 3 (2,1%). Em um terço dos casos o cariótipo de medula óssea não estava disponível. Em 20,8% dos casos este foi colhido houve falha no crescimento de metafases. Em 23,8% do total o cariótipo não foi solicitado. Quando comparamos os dois escores de risco dinâmicos tradicionais, notamos que o DIPSS pode subestimar o prognóstico em uma porcentagem significativa dos casos, podendo levar a uma decisão terapêutica equivocada. Esta discrepância se confirmou em nossa população de pacientes. Embora as alterações moleculares venham sendo incorporadas a sistemas de escore prognóstico mais modernos e precisos na MF, em nosso meio estes escores ainda estão distantes da realidade para a maioria dos casos. Muitos *guidelines* ainda utilizam o DIPSS e o DIPSS plus como ferramenta principal. Assim, este estudo ressalta e reforça a importância de se obter o cariótipo de medula óssea para podermos calcular o DIPSS plus e se prognosticar de maneira mais adequada nossos pacientes, auxiliando a tomada de decisões terapêuticas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.194>

194

A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DE JAK E EXPRESSÃO ELEVADA DE LATS2 INDUZ APOPTOSE E REDUZ PROLIFERAÇÃO DE LINHAGEM CELULAR JAK2^{V617F}

G.M. Berbel, J.G. Cominal, L.M. Pereira, A.P.Y. Natsui, F.A. Castro, M.C. Cacemiro

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

As neoplasias mieloproliferativas Philadelphia-negativas (NMP) caracterizam-se pela exacerbada mieloproliferação e resistência a apoptose. No presente trabalho foi investigado o efeito da superexpressão do gene *LATS2* da via Hippo na



proliferação e morte celular da linhagem HEL 92.1.7, portadora da mutação JAK2^{V617F}. A via Hippo, descrita como supressora de tumor, participa da regulação da morte, proliferação e diferenciação celular. A proteína LATS2 atua na regulação do ciclo celular induzindo a parada do ciclo celular na fase G2/M). Assim sendo, células humanas da linhagem HEL.92.1.7 JAK2^{V617F} positiva (ATCC®TIB-180™), oriundas de paciente com PV que progrediu para leucemia mieloide aguda foram transfectadas por eletroporação (250 V; 950 µF) por meio do BioRad GenePulser Xcell com o plasmídeo pCneoMyc-LATS2 (HEL 92.1.7 LATS2) ou com o plasmídeo pcDNA3.1 como controle (MOCK). Após a transfecção, as células foram mantidas em garrafas de 72 cm² em meio RPMI 10% SBF por 72h, 37°C, 5% CO₂, seguidas do tratamento ou não com 10 µM do inibidor de JAK (Jak inhibitor I- Calbiochem - EMD Millipore Corp.). Após tratamento com o inibidor, a morte e a proliferação celular foram avaliadas por citometria de fluxo utilizando anexina-V FITC e corante cell-trace violet (CTV). A superexpressão de LATS2 nas células HEL 92.1.7 transfectadas foi confirmada por meio da quantificação da expressão gênica por RT-PCR em tempo real (p = 0,0500), utilizando a sonda Taqman Hs00324396.m1 e o kit TaqMan gene expression assay (Applied Biosystems®). Após 48 horas do tratamento com inibidor de JAK2 foi observado aumento da apoptose celular nas células que *superexpressavam* LATS2 em comparação às células MOCK (p = 0,0048). A proliferação das células transfectadas com LATS2, após 24 horas de tratamento, diminuiu em comparação com as células MOCK. Em conjunto, os resultados indicam que, a inibição da via JAK-STAT acompanhada da *superexpressão* do gene LATS2 foi capaz induzir maior apoptose morte e reduzir a proliferação celular. Em conclusão, este dado sugere que a proteína LATS2 da via Hippo em células JAK2V617 positivas tem função supressora de tumor.

Palavras-chave: Neoplasias mieloproliferativas, Inibidor da via JAK-STAT, via Hippo, *Superexpressão* gênica e HEL 92.1.7.

Financiamento: CAPES (código 001), CNPq and FAPESP (2018/01756-5; 2018/19714-7; 2018/10711-5).

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.195>

195

ANEMIA FERROPRIVA EM PACIENTE COM POLICITEMIA VERA

M.C. Rodrigues, T.M. Pecorari, M.B.C. Tavares, I.V. Rosani, M.G. Cliquet

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

Introdução: A policitemia vera (PV) faz parte do grupo das neoplasias mieloproliferativas e decorre, ao menos em cerca de 95% dos casos, da mutação da JAK2 (V617F). Essa mutação leva à proliferação exagerada da série mieloide da medula óssea e em especial da série eritróide. A mieloproliferação leva a poliglobulia, mas também a leucocitose e por vezes plaquetose. São critérios diagnósticos o nível de hemoglobina ou hematócrito elevado, níveis séricos de eritropoetina baixa e a mutação da JAK 2 citada. O paciente com policitemia vera cursa frequentemente com microcitose e hipocromia por defi-

ciência de ferro em razão do consumo deste nutriente para a síntese de hemoglobina aumentada nesses pacientes. Apesar da deficiência de ferro, o paciente com PV apresenta poliglobulia pela intensa proliferação eritróide. A deficiência de ferro tem alta prevalência mundial e anemia por essa deficiência também. As mulheres em idade fértil fazem parte do grupo de risco pela perda menstrual. O caso relatado a seguir se destaca pois não cursa apenas com a deficiência de ferro tão comum na PV, mas cursa com anemia por deficiência de ferro. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente adulta do sexo feminino, de 33 anos que se apresentou ao ambulatório de hematologia e foi diagnosticada com PV. Durante o acompanhamento ambulatorial, a paciente evoluiu com uma anemia ferropriva devido à intensa proliferação eritróide somada a sangrias e perda de ferro por sangramento menstrual. **Métodos:** As informações foram obtidas por meio de entrevista com a paciente, revisão do prontuário, além da análise dos exames aos quais a paciente foi submetida e revisão da literatura. **Relato do caso:** Paciente APCO, 33 anos, diagnosticada com Policitemia Vera em 2017 (mutação da JAK 2 - V617F). Queixa inicial de tontura, sem histórico de trombose e, ao exame físico além de estar hipercorada, apresentava esplenomegalia. Hemograma com GV = 6.550.000/mm³, Hb = 14,5 g/dL, Ht = 48,4%, VCM = 73,9 fl, HCM = 22,1 pg, Leucócitos = 10.700 com 8132 segmentados/mm³ e Plaquetas = 334.000/mm³. Paciente recebeu AAS 100 mg/dia e foi submetida a várias sangrias terapêuticas até novembro de 2019. Não quis receber Hydroxiureia pois pretendia engravidar. Nessa época, por manter leucocitose acima de 11.000/mm³, foi iniciado tratamento com Hydroxiureia na dose de 1000 a 1500 mg/dia, mantendo-se assintomática e com bom controle da doença até a consulta de janeiro de 2020. Em abril de 2020, em nova consulta, apresentou-se com sintomas de anemia (cansaço fácil), descorada e hemograma mostrando anemia microcítica e hipocrômica (Hb = 9,0 g/dL, VCM = 72,2 fl e HCM 21,3 pg). Pedidos exames que mostraram perfil de ferro com ferro sérico baixo (18 µL/dL), ferritina baixa (<1 ng/mL) e transferrina elevada (433 mg/dL). A paciente relatava perda menstrual importante, com uso de 7 penso por dia e com ciclos de 5 dias. TP e TTPa normais. **Conclusão:** O caso da paciente que relatamos, ao contrário do que se espera em uma PV, apresentou anemia pelo baixo estoque de ferro. Essa deficiência ocorreu pela própria PV, somada às sangrias e ainda ao quadro ginecológico ao cursar com hiperfluxo menstrual. Com a ocorrência de anemia, se fez necessária a interrupção do tratamento com hydroxiureia, início da suplementação com ferro e ainda a investigação ginecológica.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.196>

