

através de bioinformática. **Material e métodos:** Dados clínicos e genômicos de 173 pacientes com LMA foram obtidos a partir de um estudo depositado no repositório cBioPortal for Cancer Genomics: The Cancer Genome Atlas (TCGA). A correlação da expressão gênica de RHOC com outros genes do genoma foi realizada pelo método de *Machine Learning* (pacote caret - R v. 3.6.1). Foi construída a rede de interações da proteína RHOC com as proteínas codificadas pelos 50 genes mais coexpressos utilizando o plug-in do STRING na ferramenta Cytoscape. Além disso, foi realizada a análise de enriquecimento de grupos de genes (GSEA) utilizando a base de dados Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). **Resultados:** A expressão de RHOC correlacionou positivamente com a expressão dos oncogenes RRAS ($R = 0,67$) e SRC ($0,61$; correlação de Spearman). Análises de *machine learning* comprovaram a correlação de SRC e RRAS com RHOC (alto grau de importância). SRC foi significativamente mais expresso em pacientes com risco citogenético desfavorável em comparação a pacientes com risco favorável neste estudo. A alta expressão de RHOC foi altamente associada a presença de mutações no gene TP53 ($p = 0,0006$). Mutações NPM1, CEBPA e WT1 também foram associadas a expressão de RHOC ($p < 0,05$; teste de Fisher). A rede de interações proteína-proteína indicou evidências de interação direta ou indireta de RHOC com as proteínas SRC, RRAS, PLEKHG2, CYTH1, MTSS1, NFATC1, CAPN2, PLEC e GAS2L1 (escore de confiança médio: $0,40$). A análise de enriquecimento de grupos de genes mostrou que a expressão de RHOC está associada com processos biológicos como regulação da actina do citoesqueleto, via de sinalização de Ras, via de sinalização do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), desenvolvimento de LMA, entre outros. **Discussão:** RHOC está correlacionado com os genes RRAS e SRC que estão envolvidos na organização da actina do citoesqueleto; e na migração, transformação celular e atividade pró-oncogênica, respectivamente. A alta expressão de RHOC está associada a presença de mutações em TP53 que confere um pior prognóstico em LMA. Adicionalmente, a análise de GSEA também indicou que RHOC pode participar de vias de sinalização relacionadas a migração celular, angiogênese e câncer. **Conclusão:** Os resultados desta pesquisa indicam que RHOC participa de vias de sinalização celular importantes para a leucemogênese em modelo de LMA. **Financiamento:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.230>

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.230>

230

A SUBFAMÍLIA RAC DE RHO GTPASES REPRESENTA UM POTENCIAL ALVO TERAPÊUTICO NA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

D.F.V. Ramos^a, R.I. Mancuso^b, L.B. Paiva^b, A. Duarte^b, K.P. Ferro^b, B. Contieri^a, S.T.O. Saad^b, M. Lazarini^a

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

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

Objetivos: Rho GTPases são conhecidos reguladores do citoesqueleto. A subfamília Rac de Rho GTPases é composta por Rac1, Rac2, Rac3 e RhoG, cuja expressão está desregulada em algumas neoplasias. O papel destas proteínas na leucemia mieloide aguda (LMA) ainda não foi explorado. O objetivo deste estudo foi avaliar a expressão gênica de Rac1, Rac2, Rac3 e RhoG em pacientes com LMA e os efeitos da inibição de Rac em células mieloides. **Métodos:** A expressão gênica de Rac1, Rac2, Rac3 e RhoG foi investigada por PCR quantitativo em amostras de medula óssea de doadores saudáveis ($n = 14$) e pacientes com síndromes mielodisplásicas (SMD) ($n = 47$), LMA com alterações relacionadas à mielodisplasia (LMA-ARM) ($n = 15$) e de LMA de novo ($n = 43$) atendidos no Hemocentro da UNICAMP. Análises de expressão gênica e sobrevida foram realizadas em uma segunda coorte de 173 pacientes com LMA de novo (estudo TCGA disponível em cBioportal.org). A inibição de Rac foi realizada *in vitro* com o fármaco EHT-1864. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética da UNICAMP e UNIFESP. **Resultados:** A expressão de Rac3 foi aumentada em LMA-ARM ($P = 0,01$; Mann-Whitney test) e apresentou uma tendência de aumento em LMA de novo, quando comparada a doadores saudáveis. A expressão de RhoG foi aumentada em pacientes com SMD com menos de 5% de blastos de medula óssea em comparação aos controles sadios ($p = 0,04$). A expressão de Rac1 e Rac2 não diferiu entre os grupos avaliados. Análise de dados do estudo TCGA mostrou redução da expressão de Rac1 em pacientes com LMA de risco citogenético adverso em comparação a pacientes com risco citogenético favorável ou intermediário ($p < 0,0001$; Kruskal Wallis test). A expressão de Rac2 aumentou gradativamente com a piora do risco citogenético ($p < 0,0001$), enquanto a expressão de Rac3 foi menor em pacientes com risco citogenético intermediário ($p < 0,001$). A expressão de RhoG não diferiu entre os grupos de risco citogenético. Interessantemente, o aumento de Rac2 foi um fator independente de pior sobrevida global em LMA ($HR = 1,8$; $CI = 1,14-2,8$; $P = 0,12$; Regressão de Cox, análise multivariada), assim como idade e risco citogenético. A análise de enriquecimento de grupos de genes (GSEA) mostrou que a expressão dos membros da subfamília Rac está associada a vias de sobrevivência, proliferação e ciclo celular em LMA (estudo TCGA). O tratamento com EHT-1864 ($1-30\mu M$) em células OCI-AML3, Kasumi1 e KG1 por 24, 48 e 72 horas reduziu a viabilidade das três linhagens, com maior intensidade em OCI-AML3, de maneira dependente de tempo e de dose. O fármaco (a partir de $10\mu M$) também induziu apoptose, formação de vesículas ácidas (aumentadas no processo autofágico), redução da porcentagem de células na fase G1 do ciclo celular e formação de agregados celulares em OCI-AML3. Análises de western blot mostraram diminuição de ciclina A e aumento em LC3II e caspase 3 clivada. **Discussão:** Nossos resultados mostram a desregulação da expressão de membros da subfamília Rac em SMD e LMA e sugerem que a expressão de Rac2 pode ser um biomarcador de prognóstico em LMA, como já foi reportado em tumores sólidos. A inibição farmacológica de Rac mostrou pela primeira vez redução da sobrevivência e proliferação de células leucêmicas, conforme descrito em outros tipos celulares. **Conclusão:** As proteínas da



subfamília Rac podem ser novos alvos terapêuticos na LMA.

Financiamento: FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.232>

231

**ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL
HEMORRÁGICO(AVCH) CURSANDO COM
SÍNDROME CEREBRAL PERDEDORA DE SAL
(SCPS) EM PACIENTE COM LEUCEMIA
LINFOIDE AGUDA(LLA): RELATO DE CASO**

L.G.D. Medeiros, H.H.F. Ferreira, R.B.C.
Fagundes, H.C. Fonseca, J.F.R. Maciel, C.C.G.
Macedo, I.G. Farkatt, A.E.F.D. Rosário, D.B.
Rogerio, C.C. Vilarim

*Liga Norte Riograndense Contra o Câncer, Natal,
RN, Brasil*

Introdução: A Síndrome Cerebral Perdedora de Sal é definida como uma perda renal de sódio, associada à doença intracraniana, levando à natriurese excessiva, hiponatremia e diminuição do volume de líquido extracelular. Por conseguinte, o paciente irá cursar com sintomas neurológicos decorrentes da baixa osmolaridade plasmática, hipovolemia e poliúria. A SCPS está relacionada a distúrbios intracranianos, porém ainda é pouco entendida a sua correlação com eventos cerebrais hemorrágicos no contexto de LLA. **Objetivos:** Relatar um de caso de paciente com LLA que evoluiu com AVCh e consequente SCPS. **Descrição de caso:** Paciente do sexo feminino, de 33 anos, foi encaminhada ao serviço especializado de hematologia, com queixa de petéquias disseminadas em tronco e membros, astenia progressiva, além de dor em MMII. Dados laboratoriais evidenciaram pancitopenia com presença de 60% de células blásticas em sangue periférico, aspirado de medula óssea e imunofenotipagem confirmaram diagnóstico de LLA B CD 10 negativo (Pró-B). Após o início do tratamento quimioterápico com citarabina, metotrexato e dexametasona, posteriormente associado a daunorubicina e pegaspargase, a paciente apresentou parestesias em membros superiores e cefaléia de forte intensidade cursando com episódios de crise convulsiva tônico-clônica generalizada reentrantes, que se mantiveram nos dois dias seguintes, sendo encaminhada à Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Exames de imagem demonstraram hemorragia frontal direita compatível com AVCh e trombose de seio sagital, com desvio das estruturas centromedianas. Posteriormente, apresentou débito urinário elevado (6.500 mL/24 hs) com polidipsia intensa, além de hiponatremia 125 (VR 135 a 155 mmol/L), hipouricemia 13 (VR 15 a 39 mg/dL), concentração de sódio urinário e osmolaridade urinária elevadas, estabelecendo-se o diagnóstico de SCPS. Paciente evoluiu grave, com desidratação (+++/4+), hipovolemia e instabilidade hemodinâmica. Foi instituído tratamento com fludrocortisona e reposição hidroeletrólítica com melhora do quadro, progredindo sem sequelas neurológicas. Atualmente, segue bem em tratamento quimioterápico. **Conclusão:** O reconhecimento e o tratamento precoce das intercorrências clínicas em pacientes com LLA durante o tratamento, são de suma importância para melhorar o prognóstico dessa doença tão agressiva. Eventos hemorrági-



cos, tais como AVCh, e suas complicações, podem ocorrer e adicionam morbi-mortalidade a esses pacientes. A SCPS é uma complicação rara de AVCh, o que a torna uma doença de difícil suspeição e, por ventura, tratamento tardio. Conhecer essa entidade, e intervir precocemente, melhora os desfechos clínicos, assim como no caso em questão.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.233>

232

**ACUTE BASOPHILIC LEUKEMIA MIMICKING
AN HYPERGRANULAR ACUTE
PROMYELOCYTIC LEUKEMIA**

J.A. Teles, M.D.M. Ricci, M.B.F. Santos, V.R.M.
Neto, I.M. Michelotti, B.E. Gomes, L.M.
Gutiérrez, J.S.R. Aragão

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



Introduction: Acute Basophilic Leukemia (ABL) is an unusual hematological disease and a rare subtype of acute myeloid leukemia (AML). First described in 1906 as “Basophilic Leukemia”, the pathophysiology of this neoplasm remains unclear, with a worldwide incidence of less than 1% among AML. The few cases reported are generally associated with poor prognosis. **Clinical case:** A 30-year-old male was admitted to our institution on suspicion of acute promyelocytic leukemia (APL). At presentation he had gingival bleeding, hematuria and asthenia in the last two weeks which were associated with bicytopenia on blood tests. However, there was no coagulation disorder and he had a complaint of disseminated pruritus. The blood count revealed a hemoglobin level of 7.3g/dL, $10 \times 10^9/L$ platelets, $8.5 \times 10^9/L$ leukocytes, with $3.24 \times 10^9/L$ neutrophils, $0.11 \times 10^9/L$ basophils and 43% blasts. In peripheral blood microscopy, the blasts were large aberrant cells with basophil-like dark coarse granules. Bone marrow aspiration showed 31% of blasts and an increased number of eosinophils and basophils. A double population of blasts were seen in flow cytometry (FC). The immunophenotyping (IP) of the larger one was CD117 weak, CD123+, CD33+, CD11b+, CD13+, and negative HLA-DR, CD56, CD7, CD15, CD64, CD14 and CD34. The second population of blasts expressed CD117+, CD34 weak, HLA-DR weak, CD33+, CD13 weak, CD64 partial weak and negative CD123, CD19, CD7, CD14, CD15 and CD11b. Conventional cytogenetics found a normal karyotype, 46XY. The molecular evaluation found no recurrent mutations (RUNX1-RUNX1T1, PML-RARA, CBFb-MYH11, BCR-ABL, FLT3-ITD and NPM1 were all negative). During evaluation for disease remission, the assessment of minimal residual disease by FC detected 1.8% of myeloid blast cells. At that time, we decided to expand phenotypic markers to basophils and the blasts expression profile was the same of the larger population of blasts at diagnosis added to the positivity for CD203+, CD9+ and CD22 weak, thus corroborating the IP of ABL. Treatment with protocol 7+3 (idarubicin 12 mg/m² + cytarabine 100 mg/m²) was performed, followed by consolidation cycles of HDAC (3 g/m²) while he waits for an allogeneic stem cell transplant from his haploidentical sister. **Discussion/Conclusion:** According to World Health Organiza-