

Aspergillus sp representa o agente mais comum, entretanto, outras espécies de fungos podem causar infecção no contexto de imunossupressão. Relatamos o caso de um paciente com infecção fúngica disseminada por agente incomum durante tratamento de indução de LMA. Masculino, 63 anos, admitido para tratamento de indução de LMA com esquema "7+3". Tinha diagnóstico prévio de síndrome mielodisplásica hipoplásica tratada inicialmente com timoglobulina e ciclosporina e, após progressão com aumento de blastos, com azacitidina por 6 ciclos. Após início da quimioterapia, desenvolveu neutropenia febril associada a infecção de corrente sanguínea por *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus oralis* tratada com meropenem e vancomicina. A tomografia de tórax, de rastreo, evidenciou 2 nódulos pulmonares sugestivos de infecção fúngica invasiva, sendo associada anfotericina B. Evoluiu afebril e 2 dias após apresentou artrite em joelho esquerdo e primeiro pododáctilo direito. Realizada artrocentese e líquido sinovial mostrou-se levemente turvo, com celularidade total de 1460 células e 87% de polimorfonucleares. Cultura do líquido demonstrou crescimento de *Trichosporon asahii* (*T. asahii*). Associado voriconazol ao esquema e iniciado filgrastim pelo contexto de infecção fúngica invasiva disseminada. No D13 do tratamento, paciente apresentou recuperação neutrofílica, associada a melhora clínica e laboratorial, porém tomografias de controle mostraram persistência dos nódulos pulmonares. Reavaliação medular no D36 demonstrava ausência de blastos, mantendo anemia e plaquetopenia com necessidade transfusional. Mantido tratamento ambulatorial com voriconazol e suspensão anfotericina. A tricosporonose é causa rara de infecção invasiva em humanos, sendo o *T. asahii* o agente mais comum na forma sistêmica. A doença invasiva na forma disseminada é mais comum em pacientes neutropênicos com neoplasia hematológica de base. Pode se manifestar com envolvimento pulmonar, cardíaco, renal, cutâneo e de sistema nervoso central. O diagnóstico é realizado a partir de evidência microbiológica ou histopatológica. O tratamento de escolha é a combinação de voriconazol e anfotericina B, podendo-se manter somente o primeiro após controle inicial da infecção. Porém, para a resolução do quadro, a reversão da neutropenia e do estado de imunossupressão são imprescindíveis. O caso relatado ilustra a importância do diagnóstico diferencial na persistência de febre em paciente neutropênico, principalmente se já em uso de antimicrobianos de amplo espectro. A investigação microbiológica sempre deve ser tentada, mesmo que o tratamento empírico seja iniciado. A ocorrência de infecções fúngicas invasivas, mesmo por espécies menos comuns, deve ser sempre pensada e afastada. Neste caso, as terapias prévias e a neutropenia prolongada pela falência medular de base podem ter contribuído para a complicação infecciosa observada. Medidas para reduzir e, idealmente, reverter o estado imunossupressor de base devem ser tomadas em associação a instituição de terapia antifúngica para o sucesso do tratamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.315>

314

TYROSINE KINASE INHIBITORS PLUS HYPER-CVAD FOR THE FRONTLINE TREATMENT OF PATIENTS WITH PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA



R.D. Portugal, M.M. Loureiro, F. Machado, F. Santana, K. Urigo, A. Moreno

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

Background: Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) has a dismal prognosis if treated with chemotherapy alone. High complete remissions (CR) rates in response to tyrosine kinase inhibitors (TKI) in combination with chemotherapy have been reported. The combination of TKI with Hyper-CVAD (fractionated cyclophosphamide, vincristine, adriamycin, and dexamethasone, alternating with high-dose methotrexate and cytarabine) showed encouraging results at the MD Anderson Cancer Center (MDACC). However, results obtained with the same regimen might vary somewhat depending on the center experience and exclusion criteria. **Aims:** Evaluate the results of Hyper-CVAD plus tyrosine kinase inhibitors (TKI) in adult patients with Ph+ ALL. **Methods:** In this retrospective study, we evaluated the results of the Hyper-CVAD combined with TKI in patients with newly diagnosed Ph+ ALL. The planned chemotherapy regimen consisted of a dose-intensive phase of eight cycles of Hyper-CVAD alternating with high-dose methotrexate with cytarabine (HD MTX-Ara-C) therapy, followed by a two-year maintenance phase for those patients not undergoing to marrow transplant. TKI was started as soon as results of karyotype or BCR-ABL fusion transcript were available. Imatinib 400 mg/day or dasatinib 100 mg/day was administered in the first 14 days of each chemotherapy cycle. **Results:** In total, 12 patients were treated with Hyper-CVAD plus TKI between 2007 and 2019. The male/female ratio was 1:1, the median age of the patients was 39 years (range 20-63 years), and 2 patients (17%) were $\geq$ age 60 years. Nine cases expressed CD10 (75%) but only one third were CD20+ (4 cases). Karyotype confirmed t(9;22) in 7 cases and polymerase chain reaction for BCR/ABL transcripts in 10 cases. Additional abnormalities were detected in 3 cases: trisomy 21, complex karyotype and deletion of IKZF1. Imatinib was used in frontline in 11 cases and dasatinib in one. No patients died during the induction chemotherapy. The median number of Hyper-CVAD cycles was 6 and 3 patients received all eight planned cycles. Of note, long term survival (7 years) was observed in one patient after only 2 intensive courses. Four patients underwent allogeneic stem cell transplantation: two in first complete remission and two after disease relapse. One patient died in first complete remission after complications related to bone marrow transplantation. The median follow-up time was 52 months and at the present moment 9 patients are alive (median overall survival not reached). The median event free survival was 53 months and 6 (50%) without previous relapse. **Summary/Conclusion:** In this study we observed that a high response rate can be achieved in predominantly young adults with Ph+ ALL treated with the Hyper-CVAD plus

TKI. Our results are concordant with those obtained by other groups using Hyper-CVAD. Further investigation of new TKI in conjunction with less intensive chemotherapy backbone is warranted.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.316>

315

ANÁLOGOS DE INIBIDORES DE FENIL-HIDROXAMATO REDUZEM A ATIVIDADE DE HDAC E APRESENTAM EFEITOS ANTIPROLIFERATIVOS EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

L.C. Almeida^a, M.T. Tavares^b, R. Parise-Filho^b, J.A. Machado-Neto^a, L.V. Costa-Lotufo^a

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

^b Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: As histonas desacetilases (HDACs) invertem a acetilação da cromatina e modulam a transcrição de oncogenes e genes supressores de tumor, promovendo a iniciação e progressão do câncer. Essas enzimas são aberrantemente expressas em vários cânceres humanos, especialmente leucemias agudas. Nossos resultados preliminares indicam que os análogos de inibidores de fenil-hidroxiato exibem atividade citotóxica seletiva contra linhagens celulares leucêmicas. Portanto, o objetivo do presente estudo foi analisar o mecanismo de ação dos três análogos mais potentes dos inibidores de fenil-hidroxiato em modelos celulares de leucemia linfoblástica aguda (LLA). **Metodologia:** As linhagens Jurkat (LLA-T) e Namalwa (LLA-B) foram utilizadas. A viabilidade celular foi determinada por ensaios de MTT. Apoptose e proliferação celular por marcação com anexina V/7AAD e Ki-67 e citometria de fluxo, respectivamente. A atividade de HDAC6 foi investigada por acetil α -tubulina no sítio K40 por Western Blotting. Os resultados foram analisados nos softwares GraphPad Prism 5, FlowJo e Un-Scan it gel 6.1. **Resultados:** Os análogos #82, #83 e #84 apresentaram redução da viabilidade celular dependente do tempo e da dose nas linhagens celulares Jurkat [análogo #82 (24h IC₅₀: 1,2 μ M; 48h IC₅₀: 0,4 μ M; 72h IC₅₀: 0,05 μ M); #83 [(24h IC₅₀: 1,3 μ M; 48h IC₅₀: 0,4 μ M; 72h IC₅₀: 0,02 μ M) e #84 [(24h IC₅₀: 1,8 μ M; 48h IC₅₀: 0,7 μ M; 72h IC₅₀: 0,03 μ M)] e Namalwa [análogo #82 (24h IC₅₀: 1,3 μ M; 48h IC₅₀: 0,4 μ M; 72h IC₅₀: 0,1 μ M), #83 [(24h IC₅₀: 10,5 μ M; 48h IC₅₀: 1,4 μ M; 72h IC₅₀: 0,4 μ M) e #84 [(24h IC₅₀: 17,4 μ M; 48h IC₅₀: 2,3 μ M; 72h IC₅₀: 0,04 μ M)]. A citotoxicidade observada nos análogos foi comparável ao SAHA, um inibidor conhecido do HDAC (controle positivo), nas células Jurkat (24h IC₅₀: 10,9 μ M; 48h IC₅₀: 0,8 μ M; 72h IC₅₀: 0,1 μ M) e foram mais potentes que a SAHA em células Namalwa (24h IC₅₀: > 50 μ M; 48h IC₅₀: 4,0 μ M; 72h IC₅₀: 0,1 μ M). Foi observado um aumento significativo nas células apoptóticas após o tratamento com IC₅₀ dos análogos #82, #83 e/ou #84 nas linhagens celulares Jurkat (veículo: 15,7 $\pm$ 1,4%; #82: 65,2 $\pm$ 7,3%; #84: 65,8 $\pm$ 4,2%) e Namalwa (veículo: 4,2 $\pm$ 3,5%;

#82: 26,9 $\pm$ 1,6%; #83: 22,9 $\pm$ 1,6%; #84: 30,3 $\pm$ 0,6%) ($p < 0,05$). Em relação à proliferação celular, observou-se uma redução significativa no IC₅₀ das substâncias #82, #83 e #84 em células Jurkat (veículo: 100%; #82: 45,6 $\pm$ 8,6%; #84: 44,2 $\pm$ 11,9%) e Namalwa (veículo: 100%; #82: 15,6 $\pm$ 1,6%; #83: 16,0 $\pm$ 0,4%; #84: 17,1 $\pm$ 0,8%) ($p < 0,05$). O análogo #83 falhou em induzir apoptose e reduzir a proliferação nas células Jurkat. Nas análises moleculares, um forte aumento na expressão de acetil α -tubulina em Jurkat e Namalwa após o tratamento foi observado, indicando a inibição da atividade de HDAC6. Além disso, foi observada maior expressão de γ H2AX em Jurkat, corroborando a apoptose. **Discussão e conclusão:** Em modelos de LLA, o perfil antiproliferativo é mais evidente que o perfil pró-apoptótico, indicando uma atividade citostática predominante dos análogos. Análises moleculares indicam inibição da atividade do HDAC6 e danos ao DNA. Estudos adicionais sobre os mecanismos envolvidos na inibição do HDAC estão sendo conduzidos pelo nosso grupo de pesquisa. **Apoio:** FAPESP, CAPES e CNPq.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2020.10.317>

LEUCÓCITOS, INFLAMAÇÃO, INFECÇÃO E IMUNOLOGIA

316

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS DECORRENTES DA DENGUE: REVISÃO SISTEMÁTICA

B.C.R. Silva, R.Q. Alcântara, M.O. Andrade, G.P. Bertholucci, J.F. Fernandes, P.P.R. Macêdo, C.A. Martins, L.F.M. Moraes, C. Puton, A.M.T.C. Silva

Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC Goiás), Goiânia, GO, Brasil

Introdução: A dengue é uma doença transmitida pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* ou *Aedes albopictus* infectado por um dos 4 sorotipos do vírus. Clinicamente, pode apresentar-se de forma assintomática ou ampla, variando desde uma síndrome febril com sinais e sintomas inespecíficos, até manifestações mais graves, como o choque circulatório, resultando em óbito. Devido à alta taxa de morbidade, essa doença se tornou importante problema de saúde pública, principalmente, nas regiões tropicais e subtropicais do mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, estima-se que cerca de 50 a 100 milhões de novas infecções, por dengue, ocorre anualmente em mais de 100 países endêmicos. Além disso, sua incidência vem crescendo, dramaticamente, em todo o mundo, tendo aumentado mais de 30 vezes nas últimas décadas. **Objetivos:** Analisar as alterações hematológicas secundárias à infecção pelo vírus da dengue. **Metodologia:** Trata-se de revisão sistemática da literatura, com artigos selecionados nas plataformas PubMed e Google Scholar. Foram utilizados os descritores: "(hematological disorders OR hematological changes) AND dengue". Foram incluídos os artigos publicados entre 2010 e 2020, sendo selecionados um total de 8 estudos para análise. **Resultados e Discussão:** As anormalidades hematológicas são comuns em pacientes infectados pelo vírus da dengue. Geralmente, os achados, em exames, incluem: trombocitopenia, aumento do hematócrito (devido