

associada à esplenomegalia de monta evidenciada em exame físico recente (em torno de 15 centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo). Não apresentava sintomas B. Sem outras alterações ao exame físico geral e segmentar. Negava comorbidades prévias conhecidas, apresentando apenas hipertrigliceridemia (380 mg/dL) em exames de rotina anteriores à consulta. Esfregaço de sangue periférico mostrando plaquetopenia verdadeira, sem macroplaquetas, displasia ou reação leucoeritoblástica. Sorologias negativas. Sem alterações de função hepática. Exames de imagem mostrando esplenomegalia heterogênea com múltiplas lesões nodulares focais hipoatenuantes e índice esplênico de 2475 (Normal até 480), sem linfonodomegalias. Mielograma hiper celular, com presença de infiltrado medular de histiócitos insuflados com coloração azul marinho, sem displasias ou aumento de células imaturas. Realizada esplenectomia diagnóstica pelas características do baço, a fim de aumentar leque de diagnósticos diferenciais. Estudo Anátomo-patológico do baço mostrou população histiocítica de imunofenótipo não Langerhans e padrão xantomatoso. Estudo molecular negativo para BCR-ABL p210 e mutação JAK-2 V617F. Citogenética: cariótipo 46,XX,t(3;12)(p25;p13). **Discussão:** Histiócitos Azul Marinho podem estar presentes em uma síndrome genética rara de forma primária ou, mais frequentemente, como fenômeno secundário à alto turnover celular associado a doenças hematológicas, metabólicas ou miscelânea de fatores - os mais frequentemente relatados são doenças mieloproliferativas agudas e crônicas, linfomas, síndromes mielodisplásicas, plaquetopenia imune, nutrição parenteral, doenças de depósito e uso de Anfotericina B. Pacientes com a variante primária costumam apresentar-se com a tríade: plaquetopenia, esplenomegalia e hipertrigliceridemia. A maioria desses pacientes apresenta mutação no gene da apolipoproteína E, carregado no braço longo do cromossomo 19, exame indisponível em nosso serviço. No entanto, de acordo com a apresentação clínica e exames complementares subsidiários, pôde-se excluir causas secundárias como causa do quadro da paciente aqui apresentada. **Conclusão:** A partir da investigação de plaquetopenia e esplenomegalia em paciente jovem, após associação da clínica, estudo medular, exame anatomopatológico esplênico e provas moleculares, chega-se ao diagnóstico de Histiocitose de Células Azul Marinho, possivelmente primária, doença rara e com evolução clínica variável, sendo que a maioria dos pacientes apresenta curso indolente, mantendo apenas seguimento clínico periódico. Paciente segue em consultas trimestrais, assintomática e sem novas alterações ao exame físico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.215>

#### PACIENTE COM LLC APRESENTANDO MASSA ABDOMINAL: SD DE RICHTER X SEGUNDA NEOPLASIA

YC Oliveira, JPR Oliveira, DO Neves, JLG Fidalgo, LS Tunholi

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

**Introdução:** A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é uma neoplasia de células B maduras caracterizada pelo acúmulo

progressivo de linfócitos B monoclonais. A LLC e o Linfoma Linfocítico de pequenas células (SLL) são considerados espectros diferentes de uma mesma doença. As células malignas observadas na LLC e na SLL têm características patológicas e imunofenotípicas idênticas. O termo LLC é usado quando a doença se manifesta principalmente no sangue, enquanto o termo SLL é usado quando o envolvimento é principalmente nodal. A Síndrome de Richter (SR) caracteriza-se como o desenvolvimento de um linfoma agressivo de grandes células a partir de uma doença indolente como a LLC/SLL. **Relato de caso:** EL, masculino, 61 anos, sem comorbidades prévias, em fevereiro de 2021 iniciou quadro de dor em quadrante superior esquerdo do abdome associada a aumento de volume abdominal, febre, astenia, vômitos e emagrecimento de 10kg. Ao exame, apresentava linfonodomegalias cervical e inguinal, esplenomegalia e massa abdominal de cerca de 15cm. Exames laboratoriais demonstraram leucocitose (com predomínio de linfócitos), anemia e disfunção renal. Foi realizada imunofenotipagem de sangue periférico que demonstrou 94% de células B aberrantes CD5+, CD20 fraco e CD23+ – compatível com LLC; biópsia de linfonodo inguinal apresentava monotonia celular e apagamento dos seios marginais; imunohistoquímica positiva para BCL-2, CD20, CD23, CD43, Ki-67 baixo e negativo para Ciclina D1, CD5 e CD10; TC de estadiamento evidenciava volumosa formação expansiva heterogênea de contornos lobulados, localizada desde o hipocôndrio esquerdo até a pelve, medindo 24 × 22 × 12 cm, esplenomegalia, linfonodomegalias em cadeias axilares e inguinais bilaterais. Com os dados coletados foi firmado o diagnóstico de LLC RAI III. Pela forte suspeita de síndrome de Richter, foi realizada biópsia e estudo histopatológico da massa abdominal, com resultado compatível com Leiomiossarcoma. **Discussão:** A LLC pode se manifestar de forma leucêmica e/ou linfomatosa. Existe também a possibilidade da transformação dessa doença indolente em uma manifestação agressiva, a SR. A LLC também está associada ao risco aumentado de segunda malignidade não hematológica. Possíveis mecanismos implicados/ causais incluem a imunodeficiência associada à LLC, o papel dos medicamentos quimioterápicos como carcinogênicos, o efeito cancerígeno de outros fatores externos e o possível aumento da vigilância em pacientes com LLC que fazem acompanhamento clínico regular em comparação com a população em geral. **Conclusão:** No cenário atual das doenças oncohematológicas, a distinção entre segunda neoplasia primária e a SR em pacientes com LLC tem importante relevância em relação ao prognóstico e tratamento. Portanto, diante de mudança no comportamento da doença, como rápido crescimento de massas, ou envolvimento de sítios atípicos, está recomendada biópsia da lesão para diagnóstico diferencial e definição da abordagem terapêutica mais apropriada.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.216>

#### EZRINA É ALTAMENTE EXPRESSA E SUA INIBIÇÃO EXIBE EFEITOS ANTINEOPLÁSICOS EM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

JCL Silva <sup>a</sup>, F Saldanha-Araujo <sup>b</sup>, RCB Melo <sup>c</sup>, HP Vicari <sup>a</sup>, AE Silva-Carvalho <sup>b</sup>, EM Rego <sup>d</sup>, V Buccheri <sup>c</sup>, JA Machado-Neto <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas (ICB), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Laboratório de Hematologia e Células-Tronco, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil

<sup>c</sup> Divisão de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

<sup>d</sup> Laboratório de Investigação Médica em Patogênese e Terapia Dirigida em Onco-Imuno-Hematologia (LIM-31), Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

Apesar do desenvolvimento de estratégias terapêuticas para a leucemia linfocítica crônica (LLC), a maioria dos pacientes permanece limitada. Ezrina (EZR) é um oncogene conhecido em tumores sólidos, mas seu papel em neoplasias hematológicas ainda é pouco explorado. Há evidências de que EZR desempenha uma função chave na sobrevivência celular e na ativação da sinalização mediada por BCR em linfomas de células B. Nesse estudo o papel da EZR foi investigado no contexto da LLC. Para estudos de expressão gênica, os dados de expressão de EZR mRNA de doadores saudáveis (n=11) e pacientes com LLC (n=103) foram derivados do banco de dados AmaZonia! (coorte de descoberta). Células CD19+ de sangue periférico foram coletadas de 56 pacientes com LLC e 10 doadores saudáveis pareados por idade do Hospital Universitário da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (coorte de validação). Para os ensaios funcionais e moleculares, amostras de sangue periférico de 24 pacientes com LLC do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Todas as amostras foram obtidas após consentimento informado e protocolo aprovado pelo Comitê de Ética. Os dados de RNA-seq foram obtidos do cBioPortal e os transcritos foram pré-classificados de acordo com sua expressão diferencial (alta versus baixa expressão de EZR) usando o pacote limma-voom no Galaxy. A análise de enriquecimento de conjunto de genes (GSEA) foi realizada com os conjuntos de genes Hallmark. A linhagem celular MEC-1 (derivada de LLC) foi cultivada seguindo as recomendações do DSMZ. As células mononucleares de sangue periférico de pacientes com LLC foram cultivadas em RPMI e 10% soro autólogo. NSC305787 foi usado para inibição farmacológica de EZR. A viabilidade celular foi determinada por um ensaio de MTT, as taxas de apoptose foram determinadas por marcação com anexina V/PI e citometria de fluxo (CF), o conteúdo de DNA foi realizado por marcação com PI e CF, a expressão proteica foi determinada por Western Blot. As análises estatísticas foram realizadas usando teste de Mann-Whitney, teste t de Student ou ANOVA e pós-teste de Bonferroni. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. O gene EZR é altamente expresso em linfócitos derivados de pacientes com LLC (todos  $p < 0.05$ ) e essa alta expressão está positivamente associada a vias de sinalização e processos celulares que contribuem para a malignidade desta doença. A GSEA indicou que a alta expressão de EZR foi positivamente associada a vias de sinalização relevantes associadas ao desenvolvimento e progressão da LLC, incluindo p53, PI3K/AKT/mTOR, NFkB e MAPK. Além disso,

demonstramos que a inibição farmacológica do EZR tem efeitos antineoplásicos em células primárias derivadas de pacientes com LLC. Em células MEC-1, a inibição de EZR reduziu a viabilidade, clonogenicidade, progressão do ciclo celular e induziu apoptose. A inibição de EZR também reduz a ativação do ERK, S6RP e NFkB, indicando que EZR não apenas se associa, mas participa da ativação dessas vias de sinalização na LLC. Em conclusão, nossos resultados indicam que EZR é altamente expresso na LLC e associado a assinaturas moleculares relevantes para o desenvolvimento e manutenção da doença. A inibição farmacológica de EZR atenua diversos comportamentos celulares e moleculares associados ao alto risco na LLC e podem apresentar uma nova classe de medicamentos para ampliar o repertório de tratamento desta doença. **Financiamento:** FAPESP, CNPq e CAPES.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2022.09.217>

### TRICOLEUCEMIA ASSOCIADO A ERITEMA NODOSO - RELATO DE CASO

MFCB Valente<sup>a</sup>, KMM Ribeiro<sup>a</sup>, PRC Utsch<sup>b</sup>, RB Tavares<sup>b</sup>, LCLE Silva<sup>a</sup>, AA Ferreira<sup>a</sup>, STF Grunewald<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

<sup>b</sup> Associação Feminina de Prevenção e Combate ao Câncer de Juiz de Fora (ASCOMCER), Juiz de Fora, MG, Brasil

**Introdução:** A tricoleucemia ou leucemia de células pilosas é um raro linfoma de células B maduras, com morfologia e imunofenótipo típicos. Apresentamos um caso de tricoleucemia associado a eritema nodoso. **Relato:** Paciente masculino, 53 anos com lesões cutâneas em punho e tornozelo associadas a artralgia, adinamia, febre e perda ponderal de seis quilos em seis meses. Exame físico com esplenomegalia (baço palpável a 4 cm do rebordo costal esquerdo), sem linfonodomegalias. Hemograma revelou pancitopenia com monocitopenia. Esfregaço periférico com linfócitos pilosos. Imunofenotipagem de medula óssea apresentou 18% de linfócitos clonais positivos para CD20, CD19, CD22, CD11c, CD103, CD25 e CD200, além de restrição de cadeia leve kappa. Biópsia de lesão cutânea com paniculite septal, compatível com eritema nodoso. Biópsia de medula óssea hiperclonal para idade (60%), com infiltração por neoplasia linfóide B de pequenas células e grande carga tumoral com positividade para Anexina 1 no estudo imunohistoquímico. **Discussão:** A tricoleucemia é um linfoma B indolente que infiltra difusamente a medula óssea e a polpa vermelha esplênica, com poucas células neoplásicas circulantes em sangue periférico. É um distúrbio raro (< 2% das leucemias linfóides). Acomete principalmente homens de meia idade. A apresentação clínica inclui sintomas de falência medular (fadiga, infecções e sangramentos) associada a esplenomegalia. A monocitopenia é característica. Manifestações cutâneas ocorrem em 12% dos casos. O eritema nodoso é incomum e acontece em qualquer momento do curso da doença, podendo preceder a leucemia. No esfregaço de sangue periférico, os linfócitos clonais estão