



II SIMPÓSIO BRASILEIRO DE CITOMETRIA DE FLUXO - GBCFLUX 2023

AUMENTO DE CÉLULAS ESTROMAIS ENDOTELIAIS EM PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE PRECURSOR B DE MAU PROGNÓSTICO

Leonardo M.R. Oliveira^{a,b}, Elen Oliveira^{a,b},
Patrícia F.R. Siqueira^b, Fabiana V. Mello^b,
Rafael C. Torres^b, Marcelo G.P. Land^{a,b},
Elaine S. Costa^{a,b}

^a Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica,
Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio
de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Serviço de Citometria, Instituto de Puericultura e
Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal
do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

A detecção de doença residual mínima (DRM) é um dos fatores prognósticos independentes mais importantes na leucemia linfoblástica aguda de precursor B (LLA-pB). Entretanto, o papel do microambiente medular (em especial das células estromais mesenquimais e endoteliais) e sua relação com a DRM e a sobrevida livre de doença durante o tratamento ainda é pouco explorada na literatura. Uma menina de 2 anos foi admitida no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG-UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil em 05/03/2015. Na investigação clínica ela apresentava hepatoesplenomegalia, leucometria total de $28 \times 10^9/L$, hemoglobina de 9.2g/L, contagem de plaquetas de $34 \times 10^9/L$, 49% de blastos compatíveis com LLA-pB por imunofetipagem de sangue periférico e exames moleculares negativos para BCR-ABL, ETV6-RUNX1 e rearranjo do gene MLL. AIEOP- Foi tratada de acordo com o protocolo BFM ALL 2009, com boa resposta a prednisona, final de indução com DRM positiva de 0.05% e D+78 com níveis indetectáveis de DRM. Em todos os pontos de avaliação de DRM (D+15, D+33 e D+78) a paciente apresentava níveis elevados de células estromais endoteliais (52%, 38% e 40%) – dentro do compartimento de células estromais totais, comparados com valores controles (mediana de 20%, 4%–29%). Quatorze meses após o diagnóstico (10/05/2016) recaí com 85% de

blastos na medula óssea (MO), momento esse em que se realiza a troca para o protocolo terapêutico AIEOP-BFM-REZ 2002. Cinco meses após o início deste protocolo (14/10/2016) alcança níveis indetectáveis de DRM quando em 10/03/2017 a doença volta a progredir, observando-se a presença de 7,5% de blastos na MO. Na sequência, foi encaminhada para transplante realizado em 24/04/2017, após DRM indetectável pré-TMO realizada em 19/04/2017. Quatro meses depois (25/08/2017) ela voltava a apresentar 8,2% de blastos na MO quando foi encaminhada para o serviço de origem para reinfusão seriada de linfócitos do doador. A partir de 16/10/2018 não são observados blastos circulantes na MO até o dia 30/05/2019 quando cai isoladamente em sistema nervoso central, vindo à óbito por progressão de doença refratária em 06/06/2019. O papel do microambiente medular, particularmente das células estromais mesenquimais e endoteliais na determinação da resposta à terapia ainda é pouco investigada. Em estudo recente nosso grupo avaliou a distribuição dessas células em pacientes com LLA-pB e sua relação com o status de DRM e desfecho do paciente demonstrando que a presença de elevados percentuais de endoteliais (>32%), especialmente no D+78 está associada com menor sobrevida livre de doença, independente do status da DRM, emergindo portanto como um fator prognóstico adverso. Baseado nessas informações, neste estudo de caso, a pior evolução clínica da paciente observada ao longo do tratamento pode estar também associada ao enriquecimento de células endoteliais observadas. Esse impacto prognóstico desfavorável pode ser sugestivo do papel das células endoteliais no suporte à sobrevivência das células leucêmicas, uma vez que a ativação de células endoteliais promove sua adesão às células leucêmicas, condição que também confere vantagem proliferativa, diminuição da suscetibilidade à quimioterapia e consequentemente progressão da doença. Investigações adicionais são necessárias para entender melhor os mecanismos envolvidos na patogênese da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.03.002>

EVOLUÇÃO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA B PH+ COM t(9;22;17)(Q34;Q11.2;P13): RELATO DE CASO

Fernanda Vaz ^{a,b}, Roberia M. de Pontes ^b, Felipe Magalhães Furtado ^b, Shélida V. Braz ^b, Anna Carolina Silva Dias ^b, Larissa Lemos ^b, Ana Letícia Dias de Oliveira ^b, José Córdoba Martins ^c, Raquel Toscano ^c, Isis Quezado Magalhães ^c, Ricardo Camargo ^b

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

^b Laboratório de Pesquisa Translacional, Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília, DF, Brasil

^c Serviço de Oncohematologia, Hospital da Criança de Brasília José Alencar, Brasília, DF, Brasil

Março de 2017, paciente sexo feminino, 9 anos de idade foi atendida no ambulatório de oncohematologia pediátrica com quadro de dor abdominal e leucocitose. Hemograma evidenciava Hb 13,7 g/dL; HTC 38,9%; Leucócitos 52.100 mm³, segmentados 17%, linfócitos 36% e blastos 47%; plaquetas 147.000 mm³; LDH 825 U/L. A imunofenotipagem de medula óssea detectou 48,3% de blastos linfóides com expressão de CD45/cCD79a/CD19/CD34/CD10/CD22/CD58/nuTdT(frac)/CD38, sem a expressão de marcadores mielóides, sendo compatível com LLA B comum. Foi detectada a fusão BCR/ABL1 (p190) e dupla deleção no gene IKZF1 pelas técnicas moleculares RT-PCR qualitativa e MLPA, respectivamente. A citogenética convencionou detectou a translocação t(9;22)(q34;q11.2;p13) e a adição de um braço longo no cromossomo 17 em 13 das 18 metáfases estudadas. A paciente realizou o tratamento quimioterápico de acordo com o protocolo LLA BFM 95 adaptado, adicionado ao uso de inibidor de tirosina quinase (Imatinib). Após um mês do tratamento quimioterápico a paciente apresentou Diabetes Mellitus secundário ao corticoide e intolerância ao inibidor de tirosina quinase utilizado, sendo necessário modificá-lo para o Dasatinib. As pesquisas de doença residual mínima (DRM) foram negativas durante o tratamento e ao término. A paciente permaneceu em remissão clínica completa e medular por 23 meses, quando retornou para avaliação devido a evidência de hepatomegalia e hiperleucocitose com presença de blastos em sangue periférico, associado à plaquetopenia. Realizado os exames de diagnósticos. O Mielograma evidenciou 27,5% de células blásticas com polimorfismo celular. A imunofenotipagem revelou 40,02% de blastos com complexidade intermediária a alta, correspondendo a três populações que expressam CD19/CD45(frac)/CD66c/CD13(frac), destas 21,81% apresentavam expressão de CD10, CD19, CD33(frac)/CD34/CD38(frac)/CD79a/CD81(frac)/HLA-DR; 15,31% expressando CD33(frac)/CD34(frac)/CD38(frac)/CD79a; 2,91% expressando CD33(forte)/CD34/CD36(parcial)/CD38(forte)/cCD79a(parcial), CD81(frac), CD117, CD123, HLA-DR e MPO. O estudo imunofenotípico foi compatível com Leucemia Aguda de Fenótipo Ambíguo Linfóide B/Mielóide. Confirmou-se novamente por RT-PCR qualitativa a fusão dos genes BCR/ABL1. A pesquisa de mutação no domínio tirosina quinase de ABL1 não identificou alterações. A citogenética convencional encontrou em 50% de células a t(9;22) e em 10% de células t(9;22;17)(q34;q11.2;p13).

Foi instituído a partir do diagnóstico da recidiva medular tardia isolada o tratamento pelo protocolo SJCRH-ALL R16+Dasatinib. As pesquisas de DRM realizadas no pós-indução, pré-transplante e 6 meses pós-TMO foram negativas. Apesar da t(9;22)(q34.1;q11.2) ser a alteração genética mais comum observada nas leucemias agudas com fenótipo misto, é um subtipo raro, correspondendo a <1% de todas as leucemias agudas. Ocorre em crianças e adultos, sendo mais comum em adultos. Trata-se de um grupo heterogêneo de leucemias agudas com fenótipo e base genética complexos, cujo desafio está no estabelecimento de critérios diagnósticos bem definidos, pois há a necessidade da exclusão de outros subtipos de leucemia que expressam marcadores de células B. A imunofenotipagem por citometria de fluxo multiparamétrica é fundamental para a identificação das leucemias de fenótipo misto e no diagnóstico diferencial de outras doenças linfoproliferativas. Além disso, uma abordagem citogenética-molecular criteriosa e precisa é importante e complementa o diagnóstico, permitindo um melhor prognóstico, além de identificar os subtipos genômicos que permitirão a utilização de terapias alvo-específicas.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.03.003>

ABSENT CD33 IN AML PATIENTS: FROM DIAGNOSIS TO FOLLOW-UPS

Leticia O. Marani ^a, Amanda Costa ^{a,b}, Fernanda B. Silva ^a, Maria Izabel A. Madeira ^a, Priscila S. Scheucher ^a, Josiane L.S. Schiavinato ^a, Ana Silvia G. Lima ^a, Katia B.B. Pagnano ^c, Bruno K. Duarte ^c, Sylvie Freeman ^d, Eduardo M. Rego ^e, Fabiola Traina ^a, Lorena L. Figueiredo-Pontes ^a

^a Divisão de Hematologia, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

^b Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, UAB Comprehensive Cancer Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States of America

^c Hemocentro, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

^d Institute of Immunology and Immunotherapy, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom

^e Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Background: Despite recent advances and development of new therapeutic targets and personalized medicine, acute myeloid leukemia (AML) treatment remains defiant. Identification of residual leukemic cells (measurable residual disease -MRD) by Multiparametric Flow Cytometry has been a fast and effective tool, but disease heterogeneity makes MRD assessment a clinical challenge, especially in cases with uncommon features, needing clinical and technical expertise to be accurately performed and interpreted. **Aims:** To emphasize how absent CD33