

PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM DENGUE EM REGIÃO ENDÊMICA DO ESTADO DE SÃO PAULO, BRASIL

DGL La-Roque^{a,b}, PNM Costa^b, PMA Torres^c, EV Santos^{b,d}, LMR Passos^c, MC Elias^d, SC Sampaio^d, LC Alcantara^{e,f}, DT Covas^{a,b}, S Kashima^{a,b}

^a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Divisão de Vigilância Epidemiológica, Departamento de Vigilância em Saúde, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^d Instituto Butantan, São Paulo, SP, Brasil

^e Instituto René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Belo Horizonte, MG, Brasil

^f Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução e objetivo: A dengue é uma doença febril causada por quatro sorotipos distintos de dengue vírus (DENV1-4). O Brasil apresenta uma das maiores taxas de infecção por DENV no mundo, sendo o noroeste do Estado de São Paulo considerado área endêmica para essa infecção. Os pacientes com dengue frequentemente apresentam alterações hematológicas que podem auxiliar no diagnóstico e monitoramento da doença, tais como: leucopenia, trombocitopenia e hemoconcentração. Neste estudo, foram comparados os parâmetros hematológicos de pacientes com suspeita de dengue e indivíduos saudáveis doadores de sangue. **Material e métodos:** Foram convidados a participar do estudo os pacientes que procuraram atendimento médico nas Unidades de Pronto Atendimento (UPA) do município de Ribeirão Preto, examinados quanto à presença de sinais e sintomas de dengue. Em paralelo, doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto foram convidados para compor o grupo controle. Foi realizada coleta de sangue periférico e entrevista para obtenção de dados sócio-epidemiológicos. O hemograma foi realizado em um contador automático de células. O RNA viral foi extraído a partir do plasma para a detecção e distinção dos sorotipos virais DENV1-4 por *real time* RT-PCR. Os parâmetros do hemograma foram avaliados quanto à diferença entre as médias apresentadas pelos grupos controle, não-detectável e detectável (One-Way ANOVA). O *p*-valor $\leq 0,05$ indicou evidência em favor da diferença entre grupos. **Resultados e discussão:** Foram testadas 283 amostras referentes ao período de outubro de 2022 a julho de 2023. Destas, 54 (19,1%) apresentaram resultado detectável para DENV-1, 14 (5,0%) para DENV-2, 146 (51,6%) não detectáveis e 69 (24,4%) correspondem a indivíduos saudáveis doadores de sangue (controles). O período epidêmico de 2023 (de fevereiro a junho) foi caracterizado pela predominância do DENV-1 sobre o DENV-2, em concordância com o que foi observado durante o período não-epidêmico de 2022 (de outubro a

dezembro). Os exames de hemograma realizados revelaram trombocitopenia e leucopenia nos pacientes infectados, além de uma redução de 3,6% nos valores de hematócrito, indicando possíveis hemorragias. Estes achados foram consistentes com os achados comuns em pacientes com dengue. Interessantemente, observou-se neutrofilia nos grupos de pacientes investigados e infectados. Essa alteração foi notada principalmente em pacientes infectados que buscaram assistência médica até três dias após o início dos sintomas, e correlaciona-se com valores baixos de *cycle threshold* (Ct) nos exames de PCR. Sabe-se que os neutrófilos fazem parte da resposta imune inata e atuam na fase inicial das respostas inflamatórias. Nesse contexto, a alteração observada reflete a resposta do sistema imune à presença do vírus. No entanto, acredita-se que, à medida que a doença progride, os pacientes desenvolvem uma diminuição na contagem de neutrófilos (neutropenia). **Conclusão:** Estes resultados destacam a importância da avaliação hematológica na detecção e monitoramento da dengue, fornecendo informações sobre a resposta imunológica em diferentes estágios da infecção. **Apoio Financeiro:** FAPESP (2013/08135-2; 2021/11944-6; 2022/16349-1), CNPq (465539/2014-9), FUNDHERP.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.279>

AValiação dos Mecanismos de Ativação na Coagulação e Fibrinólise Relacionados à Lesão Tecidual na Sepse em Pacientes com Neutropenia Febril

LQ Silva^a, SC Huber^a, BM Martinelli^a, PU Pelegrini^a, SAL Montalvão^a, ET Andrade^a, MP Colella^{a,b}, BKL Duarte^{a,b}, JM Annichin-Bizzacchi^{a,b}, EV Paula^{a,b}

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

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

A sepsé é uma disfunção orgânica potencialmente fatal devido a uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, cujos mecanismos fisiopatológicos não estão totalmente compreendidos. Em pacientes com neutropenia febril (NF) secundária à quimioterapia, com contagem de neutrófilos e plaquetas em torno de zero, notam-se complicações como sepsé e choque séptico. Sabe-se que neutrófilos e plaquetas atuam como intermediários da lesão tecidual na sepsé o que suscita investigação de mecanismos de lesão tecidual adjacentes. Sendo assim, este estudo irá avaliar a liberação de vesículas extracelulares (VEs) e sua associação com o desenvolvimento de sepsé em pacientes com NF. Foram incluídos pacientes com neoplasias hematológicas em tratamento anti-neoplásico e que apresentavam contagem de neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ e temperatura $\geq 37,5^\circ\text{C}$, divididos em: NF; NF+Sepsé e NF + Sepsé 72 h. Um grupo controle (CN) com malignidades hematológicas e neutropenia sem febre também foi incluído. Para quantificação e caracterização das VEs, utilizamos

plasma pobre em plaquetas (PPP) centrifugado em alta velocidade (30 min, 20.000 g, 4°C). Então, VEs foram marcadas com anticorpos marcadores de células endoteliais, granulócitos, monócitos, plaquetas e expressão de fator tecidual (FT); e adquiridas em um citômetro de fluxo, Cytoflex. A geração de plasmina e trombina também foi investigada nas amostras de PPP, com substratos fluorométricos independentes para trombina (Boc-Val-Pro-Arg-MCA) e plasmina (Boc-Glu-Lys-Lys-MCA) em uma placa de 96 poços. Após adição de FT, a placa foi lida em um espectrofotômetro fluorométrico por 4 h. Ao total, 42 pacientes de ambos sexos, e idade entre 21 e 71 anos, foram incluídos. Dentre as neoplasias, $n = 14$ (33%) configuram leucemia aguda; $n = 11$ (26%) linfoma; $n = 16$ (38%) mieloma múltiplo e $n = 5$ (3%) leucemia linfocítica crônica. Dos 10 pacientes com NF+sepsse, 6 (60%) tiveram choque séptico, 5 (50%) infecção da corrente sanguínea, e necessidade de terapia de suporte de órgãos (20%). Em destaque, houve um aumento nas VEs derivadas de monócitos em pacientes com NF após o início da sepsse: 0,9 (IIQ 0,43 – 2,61) eventos/ μL versus 0,35 (IIQ 0,19 – 0,62) em neutropenia; 0,25 (IIQ 0,09 – 0,67) em FN e 0,40 (IIQ 0,16 – 0,67) em FN+Sepse, ($p = 0,01$). Além disso, a expressão de FT também foi maior nesse grupo quando comparadas às VEs obtidas no início da sepsse: 0,50 (IIQ 0,29 – 1,10) eventos/ μL versus 0,28 (IIQ 0,12 – 0,56) em FN+Sepse ($p = 0,03$). Além disso, também observamos um aumento nas VEs endoteliais e dos granulócitos na FN+Sepse 72 h em comparação ao CN. E, esse número de VEs derivadas de monócitos circulantes não foi correlacionado com as contagens celulares de monócitos ($R_s = 0,03$; $p = 0,94$). Quanto à geração de plasmina, a área sob a curva, foi menor tanto no FN+sepsse quanto no FN+sepsse 72 horas quando comparado ao FN e ao CN. Porém, não conseguimos observar diferenças na geração de trombina. Nossos achados revelam que VEs podem apresentar um papel na patogênese da sepsse em um cenário onde as células sabidamente críticas para esse processo estão praticamente ausentes. O aumento de VEs-TF⁺ de monócitos, que já foi demonstrado na sepsse clássica, parece ser relevante mesmo nesse contexto. Nossos resultados também demonstram que a hipofibrinólise é uma característica da sepsse associada à NF, sugerindo que a desregulação do sistema fibrinolítico é, pelo menos em parte, independente da participação de granulócitos e plaquetas nesses pacientes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.280>

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NAS DOENÇAS HEMATOLÓGICAS – SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVA AUTOIMUNE

LF Becker, GL Costa, LAPD Carmo, G Campos,
MP Beltrame, MEB Abreu, MS Santin, MM Walz,
B Veroneze, RS Vasconcelos

Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: O diagnóstico diferencial das doenças hematológicas pode ser um grande desafio. As doenças autoimunes constituem parte importante desse diferencial, sendo rastreadas com frequência nas doenças hematológicas como um todo. Múltiplas biópsias, terapias empíricas, internações

prolongadas e desgaste físico e emocional do paciente e da equipe são obstáculos presentes em casos mais complexos. A Síndrome Linfoproliferativa Autoimune (ALPS) participa desses diferenciais, com poucos marcadores alvo e não disponíveis de maneira ampla, costuma ainda ser pouco lembrada. Uma clínica inespecífica de astenia, linfonodomegalias e esplenomegalia como principais queixas iniciais. Citopenias de múltiplas linhagens acompanham. **Relato de caso:** Paciente feminina, 26 anos, previamente hígida, encaminhada após extensa investigação em outro serviço por quadro de linfonodomegalias, predominância em região cervical bilateral, a maior medindo 24 x 10 mm, associada a hepatoesplenomegalia, com perda ponderal superior a 10 kg em 6 meses, além de úlceras orais dolorosas, dificultando a alimentação. Laboratorialmente possuía leucopenia grave, com 53 neutrófilos por mm^3 , e anemia com hemoglobina de 8,1 g/dL (normocrômica e normocítica), sorologias virais para HIV, Hepatites, Mononucleose e Citomegalovírus negativas. Sífilis, toxoplasmose e leishmaniose também negativas. Perfil carencial com vitamina B12 de 359 pg/mL. Nos exames de imagem realizados previamente, que incluíam tomografias e ultrassonografias, possuía linfonodomegalias em cadeias cervicais bilaterais, bem como hepatoesplenomegalia homogênea. Havia sido submetida a 3 biópsias de medula óssea com mielograma e imunofenotipagem, 2 biópsias excisionais de linfonodos (ambas com laudo final indicando reacional), esplenectomia e exposição a múltiplos esquemas de antibioticoterapia por quadros infecciosos. Exames prévios a esplenectomia indicavam presença de plaquetopenia grave. Em revisão de biópsias de nossa unidade, o aspecto reacional benigno dos linfonodos foi mantido. Agora apresentava hepatomegalia grave, 15 cm abaixo do rebordo costal direito, causando dor abdominal e náuseas frequentes. Seguindo investigação, já possuía FAN e demais pesquisas autoimunes negativas. Na imunofenotipagem foi confirmada a presença de células T duplo-negativas características da doença, que, em conjunto com o quadro não maligno e não infeccioso, mantido por período superior a 6 meses, concluem o diagnóstico de ALPS. A paciente foi submetida a tratamento com prednisona 1 mg/kg, com excelente resposta, com a contagem de neutrófilos indo de 134 para 2851 mm^3 em 3 semanas. A hemoglobina foi de 7,1 para 13 g/dL, com transfusão de 1 concentrado de hemácias na data da primeira aferição, no mesmo período. Houve ganho de peso de mais de 10 kg. Atualmente retomou suas atividades laborais e foi realizado ajuste da terapia com micofenolato de mofetila 1.500 mg a cada 12 horas, com retirada completa do corticoide e manutenção da excelente resposta. **Conclusão:** A síndrome ALPS é um diagnóstico raro e de investigação pouco frequente. Conforme previsto na literatura, até 50% dos pacientes passam por esplenectomia antes do diagnóstico final, fato ocorrido com a paciente, dada a raridade do diagnóstico e da esplenomegalia associada a plaquetopenia no início do quadro. A excelente resposta ao tratamento de primeira linha, bem como a presença da típica população duplo negativa corrobora com o padrão da doença. Acompanhamento conjunto com a equipe de reumatologia e desmame precoce de corticoides são boas práticas para um cuidado adequado com a paciente. Quando disponíveis, as pesquisas genéticas trazem