

POLICITEMIA VERA COM TROMBOSE BILATERAL DE ARTERIAS RETINIANAS

JRAT Silva^{a,b}, IMSD Santos^a, MV Pacheco^a,
JA Rena^a, DR Spada^a, GMM Pascoal^a,
BN Nascimento^a, MG Cliquet^a

^a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-
SP), São Paulo, SP, Brasil

^b Conjunto Hospitalar de Sorocaba (SES/SECONCI),
Sorocaba, SP, Brasil

Introdução: A Policitemia Vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada pela hiperplasia de todas as linhagens mieloides, resultando principalmente em eritrocitose. Em 97% dos pacientes, está presente a mutação JAK2V617F de uma célula-tronco hematopoética, com consequente vantagem proliferativa de sua linhagem. Sua incidência é de 2,3/100.000 pessoas por ano, afetando igualmente homens e mulheres com idade média de 60 anos. As manifestações clínicas compreendem trombozes e quadros relacionados à hiperviscosidade, bem como aumento de histamina (prurido principalmente com banho quente e úlceras pépticas). Cerca de 25% dos pacientes chegam ao hematologista já com trombozes, 75% com esplenomegalia, alguns com gota associada ao aumento dos níveis de ácido úrico, entre outras alterações como cefaleia, dispnéia e visão turva. Para a realização do diagnóstico, são utilizados critérios definidos pela OMS. Os critérios maiores incluem: Hb > 16,5 g/dL ou Ht > 52% em homens e Hb > 16 g/dL ou Ht > 48% em mulheres ou aumento do volume eritrocítico em mais de 25% do volume normal esperado; Biópsia de medula óssea com panmielose; presença de mutação JAK2 V617F ou JAK exon 12. O critério menor definido é o nível de eritropoetina sérica subnormal. Para a confirmação do diagnóstico, o paciente deve apresentar os três critérios maiores ou dois maiores e o critério menor. O tratamento primário é a redução dos eritrócitos circulantes por meio de sangrias, capazes de reduzir o hematócrito para menos de 45%. Também são utilizados medicamentos citorreduzidores como a hidroxiureia para reduzir a frequência de sangrias, reduzir a esplenomegalia, a trombocitose, além do prurido. Podem ser necessários inibidores de JAK2 quando há controle inadequado ou intolerância à hidroxiureia. A antiagregação plaquetária com AAS também é necessária para a prevenção de trombozes. **Objetivo:** Relatar um caso de trombozes graves em paciente com policitemia vera. **Método:** Avaliação de prontuário. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 54 anos, ex-tabagista 15 anos/maço, veio encaminhado devido quadros de trombozes (história de amputação de hálux direito em junho de 2022, e atual amaurose bilateral subaguda iniciada há 1 mês decorrente de trombose de artérias retinianas). Em hemograma de 12/22 foi evidenciada poliglobulia (Ht = 65,8%) e trombocitose (872.000/mm³). Medula óssea hiperplásica com displasia leve. Ao exame clínico, baço palpável cerca de 3cm abaixo da cicatriz umbilical. Feita hipótese diagnóstica de policitemia vera, que foi confirmada com a mutação JAK2V617F, segundo critérios da OMS. Iniciado tratamento com hidroxiureia, AAS e sangrias, almejando Ht abaixo de 45%. Após 3 meses de tratamento encontra-se bem, e tem hemograma com Ht 38,4%

L5000/mm³ e Plaquetas 182.000/mm³, recebendo 1500 mg alternado com 1000 mg de hidroxiureia por dia e AAS. **Discussão e conclusão:** O diagnóstico e tratamento precoces previnem as trombozes e suas graves consequências. O paciente apresentou evento trombótico prévio (Halux) e provavelmente já apresentava poliglobulia naquele momento. Com o tratamento iniciado já naquele momento, possivelmente teria sido prevenida a trombose retiniana. O tabagismo de longa data é um fator de risco a ser considerado e provavelmente aumentou o risco para as trombozes.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.419>

AUSÊNCIA DA MUTAÇÃO DA JAK 2 V617F EM UM CASO DE POLICITEMIA VERA

LM Capossoli, ES Navarro, JA Rena, DR Spada,
GMM Pascoal, BN Nascimento, MG Cliquet

Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde,
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-
SP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A policitemia vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica caracterizada pela proliferação clonal anômala do sistema hematopoietico, ocasionando a proliferação intensa das células das linhagens granulocítica, megacariocítica e principalmente eritrocítica. É uma doença rara (2:100.000) que acomete principalmente adultos, mais frequente em homens mais idosos. A mutação JAK2V617F está presente em mais de 97% dos indivíduos com PV. Os sinais e sintomas ocorrem devido ao aumento da volemia, viscosidade e frequentemente ocorrem trombozes antes do diagnóstico. A hiperviscosidade pode levar à hipertensão arterial (HA), cefaléia, insuficiência cardíaca, e a proliferação de mastócitos à prurido e úlceras gastroduodenais. Causas secundárias de poliglobulia devem ser excluídas (eritropoetina elevada) e o diagnóstico é clínico-laboratorial. Segundo a OMS, os principais critérios diagnósticos são: biópsia de medula óssea com hiperplasia para idade com panmielose, mutação da JAK2V617F ou outra mutação de função semelhante, e aumento do volume eritrocitário (pode incluir hemoglobina >16,5 g/dL ou hematócrito >49% para o sexo masculino, e hemoglobina (Hb) >16 g/dL ou hematócrito (Ht) >48% para o sexo feminino). Como critério menor se enquadra o nível sérico de eritropoetina (EPO) subnormal. Desse modo, para diagnóstico definitivo é necessário o preenchimento de todos os critérios principais ou dois dos critérios maiores e um critério menor. Há controvérsias em relação a EPO, uma vez que há casos em que ela pode estar normal em condições de hipoxemia associada, como devido a tabagismo, apneia obstrutiva do sono, doença pulmonar crônica e/ou obesidade concomitantemente à PV. O tratamento visa corrigir o hematócrito (<45%) e leucócitos (<10.000/mm³), além de utilizar antiagregante plaquetário, a fim de se prevenir eventos trombóticos. Os principais tratamentos são sangrias terapêuticas, hidroxicarbamida e em alguns casos interferon e o ruxolitinibe. **Material e Método:** Estudo descritivo fundamentado na análise do prontuário da paciente e revisão da literatura. **Relato de caso:** Homem, 60 anos, branco,

em 2006 foi encaminhado ao ambulatório de hematologia por apresentar hematócrito elevado sendo excluídas causas secundárias (pulmonares, cardiovasculares, tumor renal). Aos exames laboratoriais: biópsia de medula óssea hiper celular, compatível com doença mieloproliferativa crônica, mutação de JAK2V617F negativa, cariótipo 46XY, Hb 17 g/dL, Ht 52%, EPO 17,8 mUI/mL. Foi identificado HAS e gota. Tratado com sangrias terapêuticas por 21 vezes desde 2006 sem o uso de hidroxicarbamida. Atualmente sem queixas, Hb de 12,2 g/dL e Ht de 40,2%. **Discussão e Conclusão:** A PV é uma doença mieloproliferativa crônica rara, por vezes de difícil diagnóstico, quando não preenche os critérios, sendo este realizado através de exclusão de outras causas. O caso mostra um homem que possui dois critérios maiores para diagnóstico de PV, além de apresentar uma EPO normal. Há a possibilidade de alguma hipoxemia junto com a PV que manteria a eritropoetina em níveis normais, embora limítrofes. Desse modo, acreditamos ser este caso, um caso incomum de PV com ausência de mutação da JAK 2 V617F. O tratamento com sangrias tem possivelmente prevenido a ocorrência de eventos trombóticos há cerca de 17 anos, ou seja, desde o diagnóstico.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.420>

OCORRÊNCIA DA VARIANTE RS10815151 (C>T) EM PESSOAS COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS NEGATIVAS PARA BCR::ABL1E JAK2V617F

JF Paes ^{a,b}, DIG Torres ^{a,b}, DC Aquino ^{a,b}, EVB Alves ^{a,b}, EA Mesquita ^{a,b}, MA Sousa ^{a,b}, TC Santos ^{a,b}, GAV Silva ^{a,b}, AM Tarragô ^{a,b}, LPS Mourão ^{a,b}

^a Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil

Introdução e objetivos: Neoplasias mieloproliferativas (NMP) BCR::ABL1 negativas são doenças clonais de células-tronco hematopoéticas caracterizadas por panmielose. JAK2V617F é uma alteração genética no gene JAK2, comum nessas doenças e promove uma atividade constitutiva da proteína JAK2 em vias de sinalizações hematopoéticas. Variantes em íntrons já foram descritas nas NMP, como rs10974944, localizada no íntron 12 de JAK2 e em desequilíbrio de ligação estreito com o haplótipo 46/1 (GGCC), que, por sua vez, apresenta influência na aquisição de JAK2V617F. Variantes na mesma região, como rs10815151 (C>T), podem desempenhar funções relevantes na patogênese dessas doenças. O estudo objetivou relatar a ocorrência da variante rs10815151 (C>T) e inferir sobre sua influência no cenário etiopatogênico das NMP BCR::ABL1-. **Materiais e métodos:** 108 indivíduos diagnosticados clinicamente com policitemia vera (PV) (n = 39), trombocitemia essencial (TE) (n = 61) e Mielofibrose (MF) (n = 8) participaram do estudo. Foram colhidas amostras de sangue periférico dos participantes para extração de DNA genômico de granulócitos e análises moleculares por meio do sequenciamento de

Sanger. Frequências alélicas e genótípicas foram expressas por valor absoluto e frequência relativa e foram testadas pelo Qui-Quadrado com intervalo de confiança de 95%. Considerou-se valores de $p < 0,05$ estatisticamente significativos. **Resultados:** 42 indivíduos (38,9%) apresentaram a variante rs10815151 (C>T). O genótipo heterozigoto (CT) demonstrou-se mais elevado em TE (37,7%) em relação a PV (23,1%), ao passo que o homozigoto variante (TT) apresentou-se aumentando em PV (12,8%) quando comparado a TE (8,2%). A frequência alélica de T apresentou-se mais acentuada em TE (27,1%) que em PV (24,4%). Pacientes com MF não apresentaram a variante. Em relação a distribuição da variante quanto ao status de JAK2V617F, os genótipos CT e TT apresentaram frequências mais elevadas em indivíduos JAK2V617F- (41,7% e 29,2%, respectivamente), demonstrando associação significativa (CC vs CT: OR = 0,2; IC 95% = 0,1-0,6; $p = 0,009$; CC vs CT/TT: OR = 0,3; IC 95% = 0,1-0,8; $p = 0,032$, respectivamente). O alelo T demonstrou associação com JAK2V617F_VAF<50% (OR: 5,5; IC 95%: 1,7-16,2; $p = 0,002$). **Discussão:** O presente estudo descreve pela primeira vez a variante rs10815151 (C>T) em NMP BCR::ABL1-. A elevada frequência dessa variante em indivíduos JAK2V617F- abre debates sobre seu possível papel na etiologia dessas doenças. Considerando que anormalidades de splicing desempenham papel nesse grupo de cânceres hematológicos, levanta-se a hipótese de que o alelo variante (T) de rs10815151 possa exercer efeito indireto na expressão ou regulação de JAK2. Essa variante pode, teoricamente, modular a estrutura ou função de elementos regulatórios ainda desconhecidos do íntron 12, afetando a ligação de fatores de transcrição ou o processo de splicing. Tais modificações podem causar alterações na expressão ou processamento do mRNA e, como consequência, limitar a capacidade de JAK2V617F de desempenhar sua função patogênica e outros efeitos a jusante podem estabelecer o distúrbio mieloproliferativo clonal. **Conclusão:** Estudos posteriores com rs10815151 (C>T) devem ser realizados para avaliar possível papéis na etiologia molecular de neoplasias mieloproliferativas BCR::ABL1-.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.421>

MATURAÇÃO FUNCIONAL E ATIVAÇÃO DE CÉLULAS NATURAL KILLER DISTINGUEM MIELOFIBROSE PRÉ-FIBRÓTICA E FIBRÓTICA

M Medeiros ^{a,b}, CAB Garcia ^{a,b}, LS Binelli ^{a,b}, IA Lopes ^{a,b}, JTB Faria ^a, PS Scheucher ^{a,b}, JLD Schiavinato ^{a,b}, LL Figueiredo-Pontes ^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Departamento de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica, 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