

A Mielofibrose Primária (MFP) é uma neoplasia mieloproliferativa iniciada por mutações na célula-tronco hematopoética (e.g. JAK2V617F) e pode ser classificada de acordo com o grau de fibrose na medula óssea em pré-fibrótica (MFPPF; grau de fibrose <1) e fibrótica (MFPF, grau de fibrose ≥2). Enquanto a MFPPF geralmente possui melhor prognóstico (baixo risco, MIPSS70), as MFPF possuem estratificação de risco mais avançada (riscos intermediários 1 e 2 e alto, MIPSS70). Demonstramos previamente que células *Natural Killer* (NK) possuem disfunções numéricas e funcionais em MFP. Acreditando que tal deficiência pode contribuir para a expansão neoplásica, hipotetizamos que o perfil de células imunes citotóxicas é diferente de acordo com o estágio e tipo histológico de MFP, levando ao fenótipo clínico diverso. Objetivamos caracterizar o perfil diferencial de células NK em pacientes com MFPPF e MFPF. Para isso, sangue periférico de pacientes com MFP, 3 MFPPF e 3 MFPF, e doadores saudáveis (n = 4, controles: CT), do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (diagnosticados entre agosto-2022 a junho-2023) foi analisado, por meio de citometria de fluxo multiparamétrica quanto à frequência (CD45^{hi}CD19[−]CD3[−]CD56⁺), subtipos (CD56^{dim} citotóxica, CD56^{bright} secretória; CD57⁺ madura; e CD11b[−]CD27[−] tolerante, CD27⁺CD11b[−] secretória imatura, CD27⁺CD11b⁺ secretória madura, CD11b⁺CD27[−]: citotóxica) e expressão de receptores de ativação (NKp80 e CD335) e inibição (CD158a) de células NK. MFPF apresentou menor frequência de NK total (CT: 52,20 vs MFPPF: 5,53% vs MFPF: 1,28%, p = 0,045) e seus subtipos CD56^{dim} (CT: 42,04% vs MFPPF: 0,30% vs MFPF: 0,10%, p = 0,013), CD56^{bright} (CT: 9,41 vs MFPPF: 0,27 vs MFPF: 0,017, p = 0,03) quando comparado a MFPPF e CT. De forma semelhante, também foi observada redução em MFPF em relação a MFPPF e CT de NKs CD11b⁺CD27[−] (CT: 90,88% vs MFPPF: 4,08% vs MFPF: 1,69%, p = 0,017), CD11b[−]CD27[−] (CT: 4,46% vs MFPPF: 0,84% vs MFPF: 0,18%, p = 0,006), CD11b⁺CD27[−] (CT: 0,26% vs MFPPF: 0,07% vs MFPF: 0,01%, p = 0,16) e CD11b⁺CD27⁺ (CT: 4,43% vs MFPPF: 0,256% vs MFPF: 0,028%, p = 0,017). Foi observado um aumento de NK madura CD57⁺ e CD57⁺NKp80⁺ em MFPF quando comparado à MFPPF (CT: 45,95% vs MFPPF: 0,38% vs MFPF: 0,47%, p = 0,017; e CT: 87,88% vs MFPPF: 0,34% vs MFPF: 0,45%, p = 0,017, respectivamente). Por outro lado, a frequência de NKp80 em relação à NK total foi menor em MFPF (CT: 87,28% vs MFPPF: 0,63% vs MFPF: 0,35%, p = 0,017). Houve uma redução na frequência dos receptores CD335 e CD158a em MFPF quando comparado à MFPPF em NK total (CT: 39,2% vs MFPPF: 0,74% vs MFPF: 0,05%, p = 0,002; CT: 45,77% vs MFPPF: 1,1% vs MFPF: 0,25%, p = 0,013, respectivamente). Já dentro da população de células NK CD57⁺ teve uma redução na frequência de CD335 e aumento de CD158a em MFPF quando comparado à MFPPF (CT: 34,91% vs MFPPF: 0,01% vs MFPF: 0,004%, p = 0,013; e CT: 39,39% vs MFPPF: 0,01% vs MFPF: 0,1%, p = 0,006, respectivamente). Pacientes com MFP na fase fibrótica possuem um perfil NK menos citotóxico e com menor frequência de CD335 e maior frequência de CD158a em células maduras, indicando menor ativação de células NK. Este desbalanço de receptores e diminuição da capacidade citotóxica de células NK é mais uma das características diferenciais entre as fases da MFP, sugerindo que são duas doenças de eventos clínicos e risco de progressão diversos.

SEGUNDA NEOPLASIA HEMATOLÓGICA EM PACIENTE PORTADORA DE REARRANJO GÊNICO BCR-ABL SUBTIPO P190 PREVIAMENTE TRATADA POR LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

LS Tomazini^a, FLB Reis^a, KRDE Almeida^a, BSACD Reis^a, CT Luque^a, MLS Rodrigues^a, LOL Spinelli^a, RQS Póvoas^a, TCC Fonseca^a, RS Guerra^b

^a Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, BA, Brasil

^b Grupo de Apoio à Criança com Câncer (GAAC), Itabuna, BA, Brasil

Objetivos: O cromossomo Philadelphia (Ph) é uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, formando o rearranjo gênico BCR-ABL. Objetiva-se descrever o caso de uma paciente, portadora dessa anormalidade citogenética, com leucemia mieloide crônica (LMC), dez anos após quimio-radioterapia por leucemia linfóide aguda (LLA). **Materiais e métodos:** Estudo do prontuário da paciente. **Resultados:** S.G. S., menina de 15 anos, em ago/2006, com queixa de astenia, febre, palidez e adenomegalia cervical. Ao exame físico, úlceras necróticas em gengiva e hepatomegalia, confirmada por USG. Ao hemograma, anemia (10,4 g/dL), leucocitose (35.000/mm³) e trombocitopenia (23.000/mm³). Ao mielograma, medula óssea hipocelular, com espículas hipocelulares, raras células com núcleo de cromatina frouxa, citoplasma não muito escasso e esboço de nucléolos, concluindo diagnóstico de LLA, classificação FAB L1. À imunofenotipagem celular, expressão de HLA-DR, CD19, CD56, CD58, definindo LLA pró-B - CD10 negativo. A quimioterapia seguiu o protocolo GBTLI-93 para pacientes com alto risco. Foi submetida a radioterapia craniana (líquor não infiltrado), 18 Gy em 12 frações, de fev. a mar/2007, sem intercorrências, dando início à fase de manutenção do tratamento em maio/2007, encerrando tratamento em ago/2009, em acompanhamento periódico, sem sinais de recaída, até 2012. Sem registros de exame de biologia molecular à época. Em jan/2019, S.G.S., com 28 anos, apresentando quadro gripal, realizou hemograma, que revelou leucocitose (80.040 mm³). Ao mielograma, medula óssea hiperclular, com espículas hiperclulares, relação leuco:eritoblástica 50:1, setor eritrocitário extremamente hipocelular, setor leucocitário hiperclular com escalonamento, sugerindo LMC. O exame de biologia molecular (RT-PCR) revelou translocação BCR-ABL, isoforma p190 positiva, sendo negativa a isoforma p210. Instaurado tratamento com o inibidor da tirosina-quinase (TKI) imatinibe, alcançando resposta molecular completa (BCR-ABL indetectável) em jul/2022. **Discussão:** A LLA Ph-positivo apresenta, mais comumente, translocação BCR-ABL subtipo e1a2, que codifica a proteína p190, que está associada a pior prognóstico. Na LMC, observa-se a translocação BCR-ABL em subtipos de transcrição e13a2 e e14a2, que codificam proteínas p210, também sendo possível encontrar as isoformas p210 e p190 presentes simultaneamente. No entanto, a isoforma p190 isoladamente é rara na LMC, além de ser fator de risco importante, pois pacientes costumam apresentar respostas menos satisfatórias ao uso de TKI. Segundas neoplasias hematológicas são

raras em pacientes previamente tratados por leucemia. LMC pode ocorrer como neoplasia secundária por danos genéticos causados por quimiorradioterapia prévia, contudo, a LMC Ph-positivo raramente é descrita como neoplasia secundária, sugerindo a predisposição gênica como causa. **Conclusão:** O surgimento de uma segunda neoplasia hematológica, relacionada a um raro rearranjo gênico e possivelmente associada a danos genéticos causados por quimiorradioterapia prévia, fomenta o debate sobre o caráter multifatorial da oncogênese na leucemia. Mais estudos são necessários para determinar as repercussões clínicas e o prognóstico das leucemias associadas à mutação BCR-ABL de subtipo p190, assim como a relação entre a quimiorradioterapia para LLA e LMC secundária.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.423>

HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR SECUNDÁRIA A DASATINIBE - RELATO DE CASO

FC Domingos, IAS Plentz, BM Borges, NS Castro,
IZ Gonçalves, IA Siqueira, MB Carneiro, GF Colli

Hospital de Câncer de Barretos, Fundação Pio XII,
Barretos, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de paciente com Hipertensão Arterial Pulmonar secundária a dasatinibe. **Relato de caso:** N. C. G., 24 anos, feminino, sem antecedentes pessoais, com diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) Fase Crônica em fevereiro de 2018. Paciente iniciou tratamento com imatinibe 400 mg/dia. Apresentou perda de resposta molecular em abril de 2019 e iniciou dasatinibe 100 mg/dia, atingindo resposta molecular maior em julho de 2019. No início de junho de 2023, a paciente procurou o serviço com queixa de dispneia e dessaturação. Após avaliação, diagnosticado derrame pleural de grande volume à direita, cardiomegalia e BNP de 1300 pg/mL. Realizada toracocentese, suspenso dasatinibe e encaminhada para acompanhamento com cardiologista. Ecocardiograma evidenciou insuficiência mitral e tricúspide de grau discreto, pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD) de 78 mmHg, compatível com diagnóstico de hipertensão de artéria pulmonar (HAP) secundária ao dasatinibe. Após 8 dias sem a medicação, realizou novo ecocardiograma com redução do PSVD para 48 mmHg. No momento, paciente assintomática, com dasatinibe suspenso e mantém resposta molecular maior. Aguarda realização de cateterismo para avaliação de HAP e início de terapia específica se necessário. **Discussão:** A HAP é uma disfunção endotelial com consequente remodelamento das artérias pulmonares, levando ao aumento da resistência vascular e insuficiência ventricular direita. Estudos mostraram que o mecanismo da HAP secundário ao dasatinibe é multifatorial com disfunção das células pulmonares endoteliais, ativação de espécies reativas de oxigênio (ROS) mitocondrial e aumento de marcadores de lesão endotelial, como E-selectina. A HAP secundária ao dasatinibe é mais frequente em mulheres, 71% dos casos. A descontinuação da medicação resulta na melhora ou reversibilidade da HAP sem a necessidade de tratamento específico. O mecanismo do

derrame pleural, secundário ao dasatinibe, está relacionado ao aumento da permeabilidade endotelial, sendo também dose dependente. **Conclusão:** O dasatinibe, um inibidor de tirosina quinase de segunda geração, pode apresentar efeitos colaterais relacionados a alterações endoteliais, como derrame pleural e HAP, como no presente caso, com melhora após descontinuação do medicamento.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.424>

FREQUÊNCIA E ATIVAÇÃO DE CÉLULAS CITOTÓXICAS ANTITUMORAIS SÃO BIOMARCADORES DE RESPOSTA E REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

LS Binelli ^{a,b,c}, LC Palma ^{a,c}, CAB Garcia ^{a,b},
LO Marani ^b, M Medeiros ^{a,b}, IA Lopes ^{a,b},
PS Scheucher ^{a,b,c}, JL Schiavinato ^{a,b,c},
F Traina ^{a,b}, PMM Garibaldi ^a, FA Castro ^{c,d},
VL Bassan ^{c,d}, GO Duarte ^{c,e}, KBB Pagnano ^{c,e},
LL Figueired-Pontes ^{a,b,c}

^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 CNPQ Auxílio Universal (CNPQ#406361/2021-5),
Brasil

^d Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão
Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP),
Ribeirão Preto, SP, Brasil

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

Na Leucemia Mieloide Crônica (LMC), pacientes que alcançam resposta molecular profunda sustentada (RMP) com inibidor de tirosinaquinase (ITQ) podem ter o tratamento descontinuado. A remissão livre de tratamento (RLT) ocorre na minoria dos pacientes e não há biomarcadores preditores de manutenção ou perda de resposta. A imunidade antitumoral mediada por Linfócitos T (LT) e Natural Killer (NK) pode contribuir para manutenção e resultar em respostas distintas durante e após a descontinuação. Correlacionamos o fenótipo T e NK com a cinética de doença residual mensurável (uso de ITQ) e com a perda da RLT (descontinuação-DES). Foram incluídos 10 controles saudáveis (CT) e 23 pacientes com LMC: 8 ao diagnóstico (DX), 4 tratados por mais de 3 anos com RM menor que log 3 (RM<3), 13 com RMP sustentada (RM>4,5) em DES, divididos e acompanhados em meses (m), no qual, 3m (n=13), 6m (n=8) e 9m (n=7), e 8 que recaíram (R) no DES. Até o ponto 6m, os pacientes estavam com 50% da dose do ITQ e, após este ponto, tiveram o ITQ suspenso. Foram avaliados frequência, subtipos e maturação de NK e LT por citometria de fluxo do sangue periférico. Os subtipos NK (CD45^{hi}CD19⁻CD3⁻) foram definidos como secretório