

COMPARAÇÃO DOS ÍNDICES DE CITOTOXICIDADE E MORTE CELULAR ENTRE CÉLULAS K-562 E LINFÓCITOS NORMAIS APÓS O TRATAMENTO COM INIBIDOR MULTI-ALVOS TKI-258

IS Carvalho, GCN Ferreira, SCSV Tanaka, H Morae-Souza, FB Vito, ACDM Carneiro

Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil

Introdução/Objetivo: Atualmente, o emprego de inibidores de receptores tirosina quinase (TKIs) alvo-específicos, que atuam regulando a hiperproliferação das células hematopoéticas, constitui a primeira opção terapêutica da Leucemia Mieloide Crônica (LMC). O TKI-258 é um inibidor multi-alvos em fase de estudos que apresenta potencial para tratamento neoplasias tanto sólidas quanto hematológicas. O objetivo deste estudo é avaliar os índices de citotoxicidade (IC50) do inibidor TKI-258 em células K562 e em linfócitos normais, e comparar os índices de morte celular entre os grupos analisados. **Materiais e métodos:** Foram utilizadas células da linhagem K-562 de LMC, bem como células mononucleares de sangue periférico (PBMK) separadas por meio de centrifugação em gradiente de concentração por Ficoll-Paque™. As células foram mantidas em incubadora úmida a 37° em meio RPMI-1640 contendo: 10% de soro fetal bovino, penicilina e estreptomicina 100UI/mL. Foram semeadas 1×10^5 células tumorais e PBMKs por poço, controle e tratadas com TKI-258 nas seguintes concentrações: 0,5 μ M, 1 μ M, 2 μ M, 5 μ M por 24 horas. O índice de citotoxicidade (IC50) foi determinado por citometria de fluxo por meio da marcação com o 7-amino-actinomycin D (7AAD), marcador de morte celular. O programa GraphPad Prism 9.0.0 foi utilizado para as análises estatísticas. Para o cálculo do IC50 foi feito o teste de regressão não linear, e a comparação entre os índices de morte celular foi feita por meio do teste Mann Whitney sendo considerado estatisticamente significativo quando $p < 0,05$. **Resultados:** O IC50 do TKI-258 em células K-562 foi de 2,040 ($R = 0,9143$), enquanto em células PBMK esse valor foi de 2,592 ($R = 0,9642$). Quando comparados os valores da morte celular, não foram vistas diferenças estatísticas entre os grupos analisados ($p = 0,095$). **Discussão:** O desenvolvimento de resistência medicamentosa e falhas terapêuticas, no tratamento da LMC, representam um grande problema no tratamento da doença. A substituição de inibidores alvo-específicos por inibidores multi-alvos tem sido apontada como uma mudança promissora no tratamento de diversas neoplasias. Embora alguns estudos já tenham relatado a indução de morte celular em células K-562 após o tratamento com TKI-258, esse estudo demonstrou um índice de citotoxicidade e de morte celular semelhante em células neoplásicas e PBMKs. **Conclusão:** O estudo demonstrou que o TKI-258 tem ação significativa na indução de morte celular de células K562 de LMC, apresentando IC50 maior para as células neoplásicas que para linfócitos típicos, embora a diferença tenha sido mínima. Quando comparados os índices de morte celular não houve diferença significativa entre as células tumorais e PBMKs. Desse modo, novos ensaios de citotoxicidade para ambas as células devem ser realizados com diferentes concentrações do multi-inibidor TKI-258 para verificar

definitivamente a viabilidade da droga para o tratamento desta neoplasia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.437>

LEUCEMIA CUTIS ALEUCÊMICA: RELATO DE CASO

GG Rodrigues, TC Bortolheiro, JS Almeida, SC Fortier, FGL Nunes, F Malagutti, GE Kobashikawa, MEP Antonioli, LOVD Reis, ACKVD Nascimento

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMSp), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Leucemia cutis (LC) é uma doença rara e de prognóstico desfavorável. Ocorre mais frequentemente em Leucemia Mieloide Aguda, mas pode estar associada também com leucemia mieloide crônica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crônica e síndromes mielodisplásicas. A infiltração cutânea pode preceder o envolvimento da medula óssea, sendo denominada de Leucemia Cutis Aleucêmica (LCA). Apresenta-se na pele como pápulas, placas ou nódulos, iniciando-se pelas extremidades para depois acometer dorso, tronco e face. O diagnóstico é estabelecido por biópsia da lesão cutânea e afastando acometimento medular. **Relato de caso:** Paciente, 43 anos, negra, sexo feminino, com lesões nodulares e placas eritematosas disseminadas de início há 6 meses, indolores, sem prurido. Ao exame físico, apresentava-se com dermatose disseminada, caracterizada por nódulos normocrômicos, indolores, móveis e fibroelásticos, de aproximadamente 1,5cm de diâmetro, além de dermatose localizada em face com placas eritematosas infiltradas. Biópsia de pele evidenciou infiltrado por neoplasia de pequenas células. Na imunohistoquímica, foram positivas para: CD4, CD56. Negativas para CD34, MPO, CD3, CD20, CD79a, TdT, CD7, cKIT, com Ki-67 de 80%. Os possíveis diagnósticos foram neoplasia de Células Blásticas Plasmocitóides dendríticas (NCBPD) ou Linfoma extranodal T/NK tipo nasal da pele. Biópsia de medula óssea, mielograma e imunofenotipagem sem evidência de doença. Como era sugestivo de NCBPD, foi iniciado o tratamento com o protocolo Asp-Met-Dex. Após o primeiro ciclo houve grande melhora do quadro cutâneo, mas, após o terceiro ciclo, a paciente apresentou lesão isolada em dorso. Realizada nova biópsia de pele que mostrava o mesmo infiltrado. Na imunohistoquímica, a única diferença foi a perda do marcador CD56. Feita revisão do todo material. Foi excluído o diagnóstico de NCBPD devido ao CD123, negativo e lisozima positiva. O diagnóstico de Linfoma de células T/NK foi excluído devido ao EBV negativo associado a ausência de marcadores T e NK. Com isso, levantou-se a hipótese de sarcoma mieloide pela positividade CD4 e lisozima. Nesse contexto, concluímos tratar-se de Leucemia Cutis Aleucêmica, visto que a medula não estava infiltrada. Iniciou-se protocolo HAM como indução, seguido de duas consolidações com citarabina 1,5 g/m² de 12/12 hs, total de 6 doses. Foi programado transplante alogênico de medula óssea com doador irmão HLA idêntico. Nesse ínterim, a paciente apresentou novas lesões disseminadas pelo corpo, caracterizando recidiva. Feita