

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 (PBMC) 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 PBMCs 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 PBMC 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 PBMCs. **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 PBMCs. 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

reindução com protocolo MEC, desaparecimento das lesões. Chegou a ser encaminhada para o transplante mas evoluiu subitamente com 256.800 leucócitos/ mm^3 , com 98% de blastos. Mielograma e imunofenotipagem confirmou leucemia mieloide aguda com diferenciação monoblástica. Evoluiu rapidamente a óbito por complicações da leucemia. **Discussão:** A Leucemia Cutis Aleucêmica é uma condição rara com diagnóstico desafiador, principalmente pela falta de acometimento da medula óssea e do sangue periférico no início. O prognóstico é sombrio. O caso demonstra a dificuldade em estabelecer um diagnóstico, que depende da correlação do quadro clínico com os achados histopatológicos. Pacientes lesões cutâneas suspeitas devem ser avaliadas com biópsia com imunohistoquímica para que o diagnosticar, e assim evitar atrasos no tratamento, o que pode comprometer ainda mais o prognóstico. No nosso caso, observamos a evolução agressiva da doença, uma vez que a paciente respondia as linhas terapêuticas, mas apresentou recidiva antes que pudesse ser submetida a transplante. **Conclusão:** Trata-se de caso raro de Leucemia Cutis Aleucêmica, cujo diagnóstico é difícil de ser estabelecido e evolução é desfavorável apesar do tratamento quimioterápico. O transplante de medula deve ser considerado o mais rápido possível.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.438>

TROMBOCITEMIA ESSENCIAL COM PRESENÇA DE REARRANJO BCR-ABL - RELATO DE CASO

CS Aurabi, MCG Assis, VL Aldred, LLM Perobelli

Hospital de Transplantes Euryclides de Jesus Zerbini
- Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a Trombocitemia Essencial (TE) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica (NMPC) que envolve a linhagem megacariocítica e é caracterizada por hemograma com plaquetose sustentada e medula óssea com proliferação de megacariócitos maduros, com predominância de formas grandes a gigantes, citoplasma abundante e núcleos hiperlobados. Entre os critérios diagnósticos está a ausência do gene de fusão BCR-ABL. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 19 anos, hígida, com plaquetas de $1.927.000/\text{mm}^3$ em hemograma de maio de 2022, sem alterações de série vermelha e série branca. Assintomática, sem antecedentes de eventos trombóticos ou sangramentos e exame físico sem alterações. Realizada avaliação de medula óssea, com mielograma hiper celular às custas das três séries, com série megacariocítica apresentando megacariócitos hiperlobulados e demais séries sem alterações citomorfológicas. Cariótipo de medula óssea normal. Pesquisa de biologia molecular evidenciou JAK2, CALR e MPL negativas e BCR-ABL p210 qualitativo positivo. Solicitado BCR-ABL quantitativo, com valor de 0,0047%. Até então paciente estava em citorredução com hidroxiureia, e em novembro de 2022 apresentava plaquetas de $728.000/\text{mm}^3$. Devido ao resultado do BCR-ABL, mesmo com ausência de cromossomo Ph no cariótipo, foi dado diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e iniciado tratamento com Imatinibe. Em fevereiro de 2023 paciente chega ao nosso serviço

em uso de Imatinibe há 3 meses. Mantinha-se assintomática e sem alterações em exame físico. Hemograma realizado no período evidenciou plaquetas de $1.273.000/\text{mm}^3$. Foi solicitado BCR-ABL com 3 meses de tratamento, com resultado de 0,0034%, sem alteração em relação ao exame basal. Devido à apresentação atípica, alterações citomorfológicas apenas de série megacariocítica, ausência de cromossomo Ph e piora da plaquetose com uso de ITK, foi aventada a hipótese de não se tratar de LMC, mas sim outra NMPC, possivelmente TE. Solicitamos nova avaliação medular, dessa vez com biópsia, que evidenciou normocelularidade geral, com hiper celularidade de série megacariocítica, além de presença de atipias (elementos grandes, agrupados, hiperlobados e com formas bizarras). Pannel NGS para neoplasias mieloides não evidenciou mutações nos diversos genes analisados. Dessa maneira, foi suspenso o Imatinibe. Atualmente paciente classificada com TE muito baixo risco. **Discussão:** Alguns casos de LMC se apresentam inicialmente com plaquetose sem leucocitose, podendo mimetizar TE. No entanto, as características morfológicas, citogenéticas e a piora laboratorial ao tratamento com ITK nos fizeram pensar que o caso relatado se tratasse de TE com o achado atípico do gene de fusão BCR-ABL. Muito raramente casos de TE podem adquirir um rearranjo BCR-ABL, no entanto o significado clínico desse achado é incerto. Um estudo avaliou a presença de transcritos de BCR-ABL em pacientes com TE Ph-negativo e encontrou o gene de fusão em 48% dos casos, não tendo encontrado diferenças clínicas significativas entre os dois grupos, sugerindo por fim que o status do BCR-ABL seja monitorado continuamente para se melhor compreender a natureza e importância dessa alteração. A paciente aqui descrita seguirá o acompanhamento com BCR-ABL p210 quantitativo periodicamente para avaliar se haverá aumento do marcador e se isso terá impacto no curso da doença.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.439>

LEUCEMIA EOSINOFÍLICA CRÔNICA COM ACOMETIMENTO ÓSSEO: UM RELATO DE CASO

ICR Diogo^a, JVFA Cordeiro^a, GJ Almeida^a,
VL Abreu^a, FOC Souza^a, JB Barros^a,
KG Frigotto^a, NL Fonseca^b, ILS Pinto^b,
VRGA Valviesse^a

^a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Leucemia eosinofílica crônica (LEC) é caracterizada quando se observa evidência de expansão clonal de precursores eosinofílicos, persistindo por mais de 6 meses e presença de células mieloides que exibem aberração citogenética clonal, resultando em mieloproliferação persistente na medula óssea, sangue periférico e tecidos. A lesão orgânica ocorre como resultante da infiltração leucêmica ou da liberação de citocinas, enzimas ou outras proteínas pelos eosinófilos. Os achados clínicos comuns são febre, fadiga,