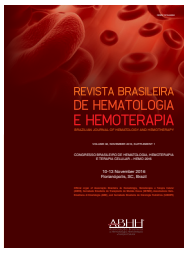
ELSEVIER

Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia
Brazilian Journal of Hematology and Hemotherapy

www.rbhh.org



Congreso Brasileiro de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular – HEMO 2016

Florianópolis, 10-13 November 2016

HEMATOLOGIA

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS CARENCIAIS E HEMOCROMATOSE

01. APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

Reis TR, Landau MB, Bulak R, Bastos EA, Rocha LK, Junior CACA, Baptista G

Hospital Naval Marcílio Dias, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Paciente de 47 anos, transferida de Campo Grande (MS), com quadro de pancitopenia importante. Relato de doença psiquiátrica com agitação psicomotora, discurso não coerente, delírium, alucinação visual e auditiva. Relatava início do quadro atual com fadiga e adinamia progressiva. Foi submetida, seis meses antes, a colcistectomia eletiva por epigastralgia e litíase biliar. Exames na admissão: Ht 27,8%, Hb 9,3 g%, VGM 86,6 fl, HCM 29 pg, CHCM 33,5 g/dL, RDW 13,4%, leucócitos 2.000 0/1/0/0/0/9/89/1 com 16% de linfócitos atípicos, granulócitos totais 180, plaquetas 7.000/mm^3, reticulócitos 0,23% (7260) (ref. 0,9 a 2,3%), ureia 25 mg/dL, creatinina 0,5 mg/dL, bilirrubinas totais 1,5 mg/dL, bilirrubina direta 0,5 mg/dL, indireta 1,0 mg/dL, fosfatase alcalina 41 U/L, GGT 37 U/L, LDH 1.340 U/L (ref. 140-271). Hematoscopia com hemácias normocrômicas e normocíticas, leucopenia com neutropenia e plaquetopenia acentuadas. Mielograma evidenciava hipoplasia medular acentuada, e biópsia de medula óssea descrevia 100% de celularidade hematopoética, notando-se amplo predomínio de células imaturas (maior que 75%), com amplo citoplasma anfifílico (pró-megaloblastos? Mieloblastos?), tendo, de permeio, escassa representação hematopoética típica. Presença de frequentes células com inclusões nucleares, sugestivas de infecção por parvovírus B19. Cariótipo normal. Endoscopia digestiva alta identificou gastrite endoscópica atrófica leve de fundo. Tomografia de crânio sem anormalidades. Estava em uso de antibioticoterapia ampla, com necessidade transfusional elevada de plaquetas. Exames laboratoriais demonstraram sorologia positiva para parvovírus, deficiência grave de vitamina B12 (dosagem sérica menor que 50 pg/mL) e presença de anticorpos anticélulas parietais. Iniciada reposição diária com vitamina B12, via subcutânea, com melhora progressiva das contagens hematológicas, queda da dosagem de LDH e melhora do quadro psiquiátrico. A anemia megaloblástica foi descrita há mais de 100 anos e apresenta anemia megaloblástica (VCM > 100 fL), medula óssea com intenso aumento da celularidade, hiperplasia eritroide com maturação megaloblástica, presença de metamielócitos gigantes e muitas figuras de mitose. A macrocitose é decorrente do comprometimento da replicação do DNA com eritropoiese ineficaz. Quando a anemia é severa, pode ser acompanhada por trombocitopenia e neutropenia (pancitopenia), sugerindo síndrome mielodisplásica, leucemia mieloide aguda ou aplasia de medula óssea. Todas podem apresentar macrocitose, reticulocitopenia e pancitopenia. O parvovírus B19 tem tropismo pela medula óssea e infecta células progenitoras eritoides. Em pacientes imunocomprometidos, a infecção persistente pode causar anemia crônica e aplasia pura de células vermelhas. O quadro clínico e laboratorial, analisado em conjunto com mielograma, biópsia de medula óssea, endoscopia digestiva alta e prova terapêutica com vitamina B12, sugere parada de maturação, possivelmente causada pela associação entre deficiência de vitamina B12 e quadro viral.

02. DISCROMIA ASSOCIADA À DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12

Costa MA, Ferreira AA, Rodrigues DOW, Freire EDS, Ferreira M, Mayrink GTC, Neto MPM, Gamonal ACC, Ferreira MJF, Almada LN

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil

Introdução: A vitamina B12 desempenha papel importante na síntese do DNA. Seu déficit pode ocorrer pela ingesta inadequada em vegetarianos, má absorção (como na anemia perniciosa), ressecções cirúrgicas do íleo terminal e supercrescimento bacteriano, entre outros. Há envolvimento multissistêmico, com alterações na pele, sistema nervoso central e medula óssea, sendo causa importante de anemia e pancitopenia. **Objetivos:** Relatar o caso de duas pacientes com hiperpigmentação associada à anemia por déficit de vitamina B12 em enfermaria do Hospital Universitário da UFJF. **Relato de caso 1:** Paciente do sexo feminino de 29 anos, parda, com anemia, adinamia, inapetência e perda ponderal de 7 kg em 2 meses. Exames à admissão revelavam pancitopenia, com hemoglobina (Hb) de 4,6 g/dL, leucócitos (Leuc) de 2.000/mm^3 e plaquetas (Plaq) de 34.000/mm^3, e dosagem sérica de B12 < 83 (187-883 pg/mL). Sem comorbidades. Foram observadas áreas de discromia em mãos e pés, dorso das articulações interfalangeanas e lesões hiperpigmentadas em mucosa oral. Funções hepática, renal, tireoidiana e provas de atividade inflamatória dentro da normalidade; sorologias virais negativas (HIV, hepatite B e C) e FAN negativo. Endoscopia digestiva alta (EDA) evidenciou gastrite endoscópica atrófica leve de corpo. Após o início da reposição de vitamina B12 IM, observou-se melhora parcial das lesões cutâneas e dos exames laboratoriais: Hb 10,4 g/dL, LG 5.959, Plaq 116.000 e reticulócitos 14,7%. Paciente em controle ambulatorial no serviço de Hematologia. **Relato de caso 2**: Paciente do sexo feminino, 60 anos, parda, com adinamia, inapetência, dispneia aos pequenos esforços e perda ponderal não quantificada. Sem comorbidades. Em internação prévia foi constatada pancitopenia, com necessidade de transfusão de hemácias, macrocitose e presença de 35% de eritroblastos. Ao exame dermatológico, apresentava, em região palmar, hipercromia em articulações interfalangeanas medial e distal das mãos, região plantar, face e mucosa oral. Exames à admissão: Hb 5,4, hematócrito 15,9, VCM 131, Leuc 1.600/mm^3, Plaq 31.000/mm^3, B12 83 pg/mL, folato 9,7, LDH 1.250 e sorologias negativas para HIV, hepatite B e sífilis. EDA evidenciando gastrite endoscópica atrófica de corpo e fundo. Iniciada reposição de B12. Exames após reposição: Hb 10,5, VCM 104, Leuc 4.676/

1516-8484/© 2016 Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

mm^3, Plaq 118.900/mm^3, LDH 899 e reticulócitos 4%. Paciente teve alta hospitalar com melhora clínica e foi encaminhada para acompanhamento ambulatorial. **Discussão:** Entre as manifestações cutâneas associadas à deficiência de B12, a mais prevalente é a hiperpigmentação em áreas flexoras, palmar, plantar e cavidade oral, que é acentuada em falanges distais, joelhos e cotovelos, podendo representar a primeira ou a única manifestação da hipovitaminose. Sugere-se que o mecanismo da hiperpigmentação decorre do declínio intracelular de glutation, que, em condições normais, inibe a atividade da tirosinase. A quebra deste evento resulta em um aumento da melanogênese, e consequente hiperpigmentação. O tratamento é por reposição intramuscular de B12; a resposta dermatológica à terapêutica, com a redução da hiperpigmentação, inicia-se em 2 semanas, e o desaparecimento, em torno de 12 semanas. **Conclusão:** É importante reconhecer as lesões cutâneas geradas por deficiência de B12, dada a alta frequência desta hipovitaminose.

03. ACERULOPLASMINEMIA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA FISIOPATOLOGIA DO ACÚMULO DE FERRO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Landi EP [a,b], Buainain RP[a]

[a] *Universidade São Francisco (USF), Itatiba, SP, Brasil*
[b] *Hospital Universitário São Francisco, Bragança Paulista, SP, Brasil*

Objetivo: Relato de caso de doença genética rara, caracterizada por anemia ferropriva e hemocromatose, e revisão de literatura com enfoque na fisiopatologia do acúmulo de ferro no sistema nervoso. **Relato de caso:** Senhora de 56 anos, caucasiana, em tratamento de diabetes tipo 1 há 10 anos. Há 4 anos, iniciou com discinesias no segmento cefálico, membros superiores e inferiores, com piora progressiva dos sintomas. Há um ano, iniciou tratamento de hipotireoidismo e investigação de anemia hipocrômica/microcítica. Antecedentes familiares: três irmãos com saúde, e pais primos em primeiro grau. Ao exame físico, evidenciou-se a presença de movimentos coreiformes e movimento distônico orolabial, produzindo disartria e disfonia. O restante do exame físico mostrou-se sem alterações. Hemograma: Hb 11,8 g/dL (VR 12 a 16), VCM 75 fL (VR 80 a 98), leucócitos e plaquetas normais. Ferro sérico 19 mcg/dL (VR 40 a 155), transferrina 224 mg/dL (VR 200 a 360), saturação de transferrina 8,2% (VR 20 a 50), ferritina 1.082 ng/mL (VR 11 a 306). Pesquisa negativa para as mutações C282Y e H63D. Ceruloplasmina 2,0 mg/dL (VR 18 a 45), cobre sérico 10,2 mcg/dL (VR 70 a 140). Ressonância com protocolo para T2*: acentuado hipossinal na sequência envolvendo núcleos caudados, putâmens, globos pálidos, tálamos, núcleos rubros, núcleos denteados e substância nigra, relacionados a depósitos de ferro. Líquor: células 0, proteínas 57 mg/dL (VR 15 a 45) e ferro 6 µg/dL (VR não definido). **Discussão:** O ferro é biodisponibilizado a partir da absorção intestinal ou da reciclagem no ciclo endógeno. O ferro em estoque é externalizado na forma Fe^{2+} pela ferroportina. O transporte do ferro pela transferrina ocorre na forma Fe^{3+}. A oxidação do Fe^{2+} no plasma é feita pela ceruloplasmina (CP): Fe^{2+} + $Cp(Cu^{2+})$ à Fe^{3+} + Cp (Cu^{1+}), enquanto no enterócito é feita pela hefaistina. Na deficiência de CP, o transporte do ferro proveniente da dieta está preservado. No entanto, o ferro proveniente do ciclo endógeno permanece como Fe^{2+} e passa a alimentar o *pool* de ferro não ligado à transferrina (NTBI). Nas hemocromatoses genéticas e transfusionais, a presença do NTBI representa o esgotamento da capacidade de oxidação e armazenamento pela ferritina. Na deficiência de CP, o NTBI está sempre presente pela reduzida oxidação do Fe^{2+}. O SNC apresenta elevado requerimento de ferro para homeostase da mielina e para síntese de neurotransmissores. O ferro é obtido pela ligação da transferrina ao seu receptor na barreira hematoencefálica (BHE), que, em condições fisiológicas, é eficiente no bloqueio do NTBI. Nos neurônios, o ferro excedente é externalizado por ferroportinas para o espaço intersticial ou líquor. O Fe^{2+} no líquor é oxidado pela CP e ligado à transferrina. Caso contrário, é reinternalizado por meio de proteína transportadora de metal divalente (DMT1). No líquor, o ferro ligado à transferrina pode ser retransportado à circulação via plexo coroide. O plexo coroide pode também retransportar íons F^{2+} à circulação por meio de DMT1, porém com capacidade limitada. Por fim, a reduzida saturação de transferrina pode favorecer o aumento da expressão de DMT1 na BHE e a internalização do NTBI, como ficou demonstrado em modelos experimentais de hipotransferrinemia. A utilização de quelantes de ferro tem papel limitado no controle do acúmulo de ferro, uma vez que o Fe^{3+} já é bastante reduzido no organismo.

04. ASSOCIAÇÃO ENTRE GRAVIDADE DA DEPLEÇÃO DE VITAMINA B12 E RISCO DE DESENVOLVER PANCITOPENIA EM 34 PACIENTES ACOMPANHADOS NO HOSPITAL GERAL DR. CÉSAR CALS DE OLIVEIRA NO PERÍODO DE CINCO ANOS

Oliveira DS[a], Wenceslau JCS[b], Silva HF[a], Veloso AFH[b], Maciel DSC[b]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivos: Avaliar a associação dos níveis de vitamina B12 e a evolução para pancitopenia de pacientes com anemia perniciosa (AP) acompanhados no Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira (HGCCO). **Materiais e métodos:** O estudo será de natureza descritiva, do tipo transversal, predominantemente quantitativo, envolvendo pacientes com AP diagnosticados e assistidos no Serviço de Clínica Médica, Unidade e Ambulatório de Hematologia do HGCCO, Hospital Terciário de Atenção à Saúde, em Fortaleza (CE), no período de junho de 2009 a 7 de junho de 2014. Designa-se estudo transversal ou de desenho transversal aquele que se propõe a visualizar a situação de uma determinada população, ou amostra dela, em um determinado momento, como em um panorama geral de uma determinada situação ou evento. **Resultados:** Laboratorialmente, nesta pesquisa, o paciente com AP apresentou uma Hb média de 8 g/dL, leucócitos com média de 3.958/mm^3 e plaquetas de 195.581/mm^3, mostrando ser o paciente, no momento do diagnóstico, bicitopênico. A pancitopenia esteve presente em 38,2% dos nossos pacientes. A dosagem de B12 nos pacientes foi realizada pelo método imunológico quimioluminescente, constatando níveis deficientes de vitamina B12 (menor que 200 pg/mL) em 23,5% dos pacientes. Houve correlação positiva entre níveis baixos de vitamina B12 e pancitopenia ($p = 0,04$). Isto nos traduz a chance de pacientes pancitopênicos estarem mais suscetíveis a níveis deficientes de B12 e, assim, expostos a mais sintomas da síndrome, bem como serem conduzidos com base em outras hipóteses diagnósticas, tendo em vista que não é comum, no meio médico, a valorização do fato de a deficiência grave de cianocobalamina evoluir para tricitopenia. **Discussão:** A evolução para pancitopenia é uma complicação frequente em pacientes com AP no grupo estudado (38,2%), demonstrando a importância deste achado em pacientes com AP. É importante que o clínico esteja familiarizado com esta complicação, com o intuito de direcionar o estudo para a causa subjacente, tendo em vista que a pancitopenia é uma síndrome clínica com amplo diagnóstico diferencial. **Conclusão:** A prevalência de pancitopenia no grupo de pacientes estudados é de 38,2%. O nível reduzido de vitamina B12 esteve associado à maior prevalência de pancitopenia. É importante que se considere esta forma de apresentação da AP, tendo em vista que se pode fazer diagnóstico diferencial com outras desordens hematológicas graves, como a síndrome mielodisplásica, leucoses agudas, aplasia medular ou invasão medular.

05. DOENÇAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS À ANEMIA PERNICIOSA EM 34 PACIENTES ACOMPANHADOS NO HOSPITAL GERAL DR. CÉSAR CALS DE OLIVEIRA NO PERÍODO DE CINCO ANOS

Oliveira DS[a], Wenceslau JCS[b], Silva HF[a], Bezerra FG[b], Oliveira FM[b]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivos: Avaliar a presença de doenças autoimunes associadas à anemia perniciosa (AP) em 34 pacientes acompanhados no Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira, no período de cinco anos. **Métodos e materiais:** O estudo será de natureza descritiva, do tipo transversal, predominantemente quantitativo, envolvendo pacientes com AP diagnosticados e assistidos no Serviço de Clínica Médica, Unidade e Ambulatório de Hematologia do HGCCO, Hospital Terciário de Atenção à Saúde, em Fortaleza (CE), no período de junho de 2009 a 7 de junho de 2014. Designa-se estudo transversal ou de desenho transversal aquele que se propõe a visualizar a situação de uma determinada população, ou amostra dela, em um determinado momento, como em um panorama geral de uma determinada situação ou evento. **Resultados:** Nos pacientes estudados, AP estava associada a diversas doenças autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1 (DM1), tireoidite de Hashimoto, tireoidopatia de Graves e vitiligo. A prevalência de doenças autoimunes associadas foi de 29,4%, sendo 26,4% de casos de tireoidopatias autoimunes, 3% de associação com vitiligo e 3% com DM1. Em estudo multicêntrico coreano, foi evidenciada uma prevalência de tireoidopatias autoimunes em 10,2% da popu-

lação. Há diferença na incidência de doenças da tireoide em séries ocidentais e orientais. Em países ocidentais, estima-se em 24-27% a presença de tireoidopatias associadas à AP, corroborando a evidência encontrada no estudo. **Discussão:** Doenças autoimunes são um complexo de afecções heterogêneas, nas quais a presença do componente de citotoxicidade mediada por linfócitos T CD4/CD8 e ataque pela presença de anticorpos autorreativos são a marca das autoimunidades mais comuns, como tireoidite de Hashimoto, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Graves etc. A AP é marcada pela destruição de células da mucosa gástrica pelo ataque linfocítico. A presença de autoanticorpos, como o anticélulas parietais e o antifator intrínseco, está associada ao desenvolvimento da doença, mas não é convincentemente relacionada ao ataque pelos linfócitos autorreativos. A associação com outras autoimunidades é comum em pacientes com AP. No grupo estudado, mais de 25% dos pacientes apresentavam outra doença imunomediada, especialmente tireoidopatias (26,4%). Tal associação está relacionada com o mesmo processo de desarranjo imune mediado por células, à exceção da doença de Graves, na qual a presença do anticorpo antirreceptor de TSH (TRAB) é a base fisiopatológica. **Conclusão:** O rastreio de outras doenças autoimunes, especialmente as da tireoide, é eficaz no diagnóstico de outras comorbidades, tendo em vista que, no estudo em questão, mais de um quarto dos pacientes apresentava outra autoimunidade. Tanto na AP quanto na DM1 e na tireioidite de Hashimoto, o ataque linfocítico dos órgãos afetados é o principal fator relacionado com a perda da função dos tecidos atacados.

06. PERFIL DE AUTOANTICORPOS PARA ANEMIA PERNICIOSA EM 34 PACIENTES ACOMPANHADOS NO HOSPITAL GERAL DR. CÉSAR CALS DE OLIVEIRA NO PERÍODO DE CINCO ANOS

Oliveira DS[a], Silva HF[a], Wenceslau JCS[b], Filho FET[b], Souza GPMAE[b], Bezerra GN[b], Custódio JB[b], Dias MMS[b], Silva MLFDE[b], Catarina PEM[b]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivos: Avaliar o perfil de autoanticorpos de pacientes com anemia perniciosa (AP) acompanhados no Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira (HGCCO). **Materiais e métodos:** O estudo será de natureza descritiva, do tipo transversal, predominantemente quantitativo, envolvendo pacientes com AP diagnosticados e assistidos no Serviço de Clínica Médica, Unidade e Ambulatório de Hematologia do HGCCO, Hospital Terciário de Atenção à Saúde, em Fortaleza (CE), no período de junho de 2009 a 7 de junho de 2014. Designa-se estudo transversal ou de desenho transversal aquele que se propõe a visualizar a situação de uma determinada população, ou amostra dela, em um determinado momento, como em um panorama geral de uma determinada situação ou evento. **Resultados:** A AP é frequentemente descrita como uma doença de adultos acima de 60 anos, conforme estudo com 177 pacientes, no qual 50% tinham idade abaixo de 60 anos, 4% estavam abaixo de 30 anos e 10% entre 30 e 40 anos. No presente estudo, o diagnóstico em paciente abaixo de 30 anos foi de 11,7%, e abaixo de 60 anos foi de 79%. A média de idade foi de 47,3 anos, indo de encontro à média de idade de outros estudos, que gira em torno de 59 a 62 anos. A relação entre homens e mulheres no presente estudo foi de 1:1,8, corroborando a literatura, que estipula média de 1:1,6 entre homens e mulheres. A prevalência do autoanticorpo contra o fator intrínseco foi de 64%, e contra as células parietais foi de 76%. Metade dos pacientes apresentou positividade a ambos. Segundo estudo multicêntrico coreano, o antifator intrínseco (anti-FI) esteve presente em 77,5% dos pacientes, e o anticélulas parietais (anti-CP), em 43,2%. Nos países ocidentais, a frequência do anti-FI gira em torno de 70%, e do anti-CP, entre 35% a 40%. Essa disparidade estatística quanto à detecção dos autoanticorpos pode ser explicada pela sua evolução na detecção laboratorial. Em relação especificamente ao anti-CP, há hipóteses de que este vai diminuindo sua titulação de acordo com a destruição da mucosa gástrica. Essa informação favorece o fato de que, no presente estudo, mostrou-se média de idade ao diagnóstico mais jovem do que a descrita na literatura e, portanto, uma presença maior de mucosa íntegra, gerando mais positividade de anti-CP. **Discussão:** No presente estudo, o aumento da idade esteve associado à maior prevalência de anti-CP, conforme é demonstrado em outras séries internacionais. A presença do anti-FI esteve associada a pacientes com menor idade. A média de idade do grupo estudado foi abaixo do descrito internacionalmente, o que pode significar maior prevalência de AP em pacientes mais jovens no Ceará. **Conclusão:** A média de idade menor no grupo de pacientes estudado e a maior prevalência de anti-FI não estão de acordo com os indicativos internacionais de AP, o que pode significar um perfil diferente de pacientes, bem como de apresentação da doença em nosso país. Mais estudos que avaliem esta associação são necessários para validar as hipóteses levantadas.

07. PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA DO MUNICÍPIO DE NOVA UBIRATÃ (MT)

Banfi FF[a], Marisco PC[b], Biedermann SM[c]

[a] *Laboratório Municipal de Análises Clínicas de Nova Ubiratã, Nova Ubiratã, MT, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brasil*
[c] *Laboratório de Análises Clínicas Sol Nascente, Vera, MT, Brasil*

O termo anemia refere-se a uma diminuição patológica dos níveis de hemoglobina (Hb) por volume sanguíneo e representa uma das desordens hematológicas mais frequentes no mundo, que pode ocorrer por diversas causas, sendo, em geral, consequência de vários tipos de doenças, como hemorragias, câncer, aplasia de medula, deficiências nutricionais, bem como causada por alterações decorrentes de insucessos biológicos da própria eritropoiese. Estudos demonstram o aumento da prevalência das anemias na população nos últimos anos, em todos os países e classes sociais, o que pode se relacionar ao ritmo de vida cada vez mais excessivo. Contudo, as anemias carenciais são as de maior acometimento da população, em especial a ferropênica, principalmente nos chamados grupos vulneráveis, tais como as crianças (lactentes e pré-escolares), mulheres em idade reprodutiva e gestantes, e estão relacionadas a fatores políticos, econômicos e sociais. As anemias são classificadas, de acordo com os critérios morfológicos, em microcíticas, normocíticas e macrocíticas, conforme o VCM, um dos índices hematimétricos do eritrograma. Porém, o valor de RDW, quando associado ao VCM, facilita a configuração da morfologia eritrocitária. O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de anemia em mulheres na idade reprodutiva na cidade de Nova Ubiratã (MT). Foi realizado um estudo observacional retrospectivo, por meio da análise dos eritrogramas de mulheres com idade entre 10 e 49 anos (idade reprodutiva) executados no Laboratório Municipal de Análises Clínicas de Nova Ubiratã (MT) no primeiro semestre de 2016, nos quais foram avaliados os resultados dos valores de hemoglobina, utilizados para classificar as pacientes em 4 grupos: não anêmicas, existência de anemia leve, anemia moderada e anemia grave, e valores de VCM e RDW para classificação das anemias em microcítica homogênea ou heterogênea, normocítica homogênea ou heterogênea e macrocítica homogênea ou heterogênea. Dos 774 eritrogramas analisados, 82,25% das mulheres apresentaram-se como não anêmicas (Hb > 12,0 g/dL), e 17,75% como anêmicas. Das mulheres anêmicas, 15,80% apresentaram anemia leve (Hb de 10,0 a 11,9 g/dL); 1,55% anemia moderada (Hb de 8,0 a 9,9 g/dL), e 0,40% anemia grave (Hb < 8,0 g/dL). Quanto à classificação morfológica, 2,58% apresentaram microcitose homogênea (VCM < 80 fL e RDW de 11 a 14,5%); 5,94% microcitose heterogênea (VCM < 80 fL e RDW > 14,5%); 81,91% normocitose homogênea (VCM de 80 a 100 fL e RDW de 11 a 14,5%); 7,62% normocitose heterogênea (VCM de 80 a 100 fL e RDW > 14,5%); 1,42% macrocitose homogênea (VCM > 100 fL e RDW de 11 a 14,5%), e 0,53% macrocitose heterogênea (VCM > 100 fL e RDW > 14,5%). Concluiu-se que nas mulheres em idade reprodutiva da cidade de Nova Ubiratã, no período avaliado, a prevalência de anemia encontrava-se abaixo da estatística nacional, uma vez que a prevalência média nesse grupo no país representa cerca de 23%, sendo a anemia morfológica mais prevalente a do tipo normocítica homogênea. Contudo, por se tratar de um problema de saúde pública, sempre são necessários sistemas de vigilância e de prevenção de anemias na população em geral, uma vez que, além de causarem prejuízos à saúde, podem implicar prejuízos econômicos e aumento dos gastos na área de saúde pública. **Palavras-chave:** Hemoglobina; Eritrograma; Anemias carenciais.

08. EFEITO DAS MUTAÇÕES HFE E POSSÍVEIS CAUSAS SECUNDÁRIAS SOBRE OS NÍVEIS DE FERRITINA, CONCENTRAÇÃO DE FERRO HEPÁTICO E SATURAÇÃO DE TRANSFERRINA EM PACIENTES PORTADORES DE HEMOCROMATOSE

Borducchi JHM[a], Susanna CN[a], Argani IL[a], Mauad VAQ[a], Borducchi DMM[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil*
[b] *Central Clinic, Santo André, SP, Brasil*

Introdução: Hemocromatose é o termo dado à manifestação clínica da lesão tissular secundária ao acúmulo de ferro. Define-se em primária e secundária (adquirida). A hemocromatose hereditária (HH) é a principal causa primária, geralmente associada a mutações no locus HFE, no cromossomo 6, que codifica a proteína transmembrana HFE. Dessas mutações, C282Y e H63D são mais prevalentes, em especial em povos do noroeste europeu. Entre as secundárias, transfusões sanguíneas de repetição, hemoglobinopatias, distúrbios hematopoiéticos crônicos e doenças hepáticas merecem atenção. **Objetivo:** Avaliar o efeito das mutações HFE e possíveis causas secundárias sobre o acúmulo tecidual de ferro nesses pacientes. **Método:** Foram avaliados 166 pacientes com sobrecarga de ferro do ambulatório de Hematologia da Central Clinic, de 2008 a janeiro de 2016. Foram pesquisadas as mutações do locus HFE, causas secundárias, LIC e perfil férrico. A análise estatística foi realizada com técnicas de correlação e, em sequência, regressão multilinear, para avaliar o impacto individual das variáveis estudadas sobre os níveis de ferritina e concentrações hepáticas de ferro (LIC). **Resultado:** Foram avaliados 166 pacientes, 137 homens e 29 mulheres, relação 5:1. Média de idade 50,2 anos (15-84), mediana 51. Indivíduos Wt/Wt contabilizaram 85 pacientes (51%). Entre as mutações, H63D/Wt foi a mais prevalente, com 48 indivíduos (29%). As correlações simples não retornaram significantes. Na regressão multilinar, obtivemos: genótipos C282Y/C282Y e C282Y/H63F (somados: 33, 20%), presença de hemoglobinopatias e etilismo, além dos níveis férricos, com impacto significativo sobre LIC ($p < 0,05$). **Discussão:** Em nosso estudo, a hemocromatose secundária representou 51% dos pacientes. Entre as mutações, C282Y/C282Y e C282Y/H63F foram de especial importância para o desenvolvimento de acúmulos férricos teciduais e estiveram presentes em 20% dos pacientes. Hemoglobinopatias, ainda que representassem pequena amostra (sete pacientes), tiveram impacto isolado no LIC. O etilismo teve impacto isolado significativo sobre LIC. **Conclusão:** Pacientes HH com HFE C282Y/C282Y e C282Y/H63F e portadores de hemoglobinopatias parecem ter maior tendência ao acúmulo hepático de ferro, independentemente dos níveis férricos, e merecem atenção especial. O etilismo deve ser ativamente combatido nesses pacientes. O impacto evolutivo necessita de melhor avaliação.

09. ACOMETIMENTOS NEUROLÓGICOS NA DEFICIÊNCIA DE CIANOCOBALAMINA

Borducch JHM[a], Susanna CN[a], Mauad VAQ[a], Borducchi DMM[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil*
[b] *Hospital Estadual Mário Covas, Santo André, SP, Brasil*

Introdução: A vitamina B12 é necessária para o desenvolvimento e a mielinização do SNC, assim como para a manutenção de sua função normal. Sua deficiência é bastante comum, com prevalência aproximada de 20% da população em países industrializados. Ocorre por deficiência dietética, modificações no pH gástrico, insuficiência na dosagem ou função de proteases pancreáticas, deficiência na secreção, produção ou função do fator intrínseco gástrico ou deficiências nos receptores ileais para o complexo IF-B12. A apresentação clínica clássica, com anemia megaloblástica e sintomas neurológicos discretos, é amplamente reconhecida; no entanto, o espectro clínico é bastante amplo, e o diagnóstico é muitas vezes dificultado por apresentações anômalas. Em revisão recente publicada no New England Jornal of Medicine, apenas 29% dos pacientes com deficiência de vitamina B12 apresentavam anemia, sendo comum apenas a apresentação neurológica, o que confunde e leva a erros no tratamento do doente. **Relato de caso:** JDA, 68 anos, natural e procedente da Grande São Paulo, casado, aposentado. Chegou ao serviço queixando-se de perda de força em MMII, acompanhada de perda de sensibilidade, ascendente e progressiva há 4 meses. Evoluiu nos 15 dias anteriores à admissão com fraqueza importante em MMII, perda de equilíbrio, dificuldade de marcha. Em seus antecedentes, referiu dieta à base de carnes e carboidratos, poucas verduras. No exame físico, apresentou força G IV em MMII, G V em MMSS, perda da sensibilidade vibratória e simétrica em MMII, Romberg e Lhermitte positivos, marcha dificultosa e deambulava apenas com apoio. Sensibilidade tátil diminuída em MMII, sensibilidade térmica aparentemente preservada. Foi solicitado o hemograma na entrada em 22 de fevereiro, que não apresentou alterações. Foram dosados os níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico, que estavam diminuídos; nesse ponto, o tratamento com reposição parenteral foi iniciado. Posteriormente, em 25 de fevereiro, foram dosados a homocisteína e o ácido metilmalônico, apresentando apenas elevação da primeira. Realizou biópsia gástrica, apresentando diagnóstico de gastrite crônica antral moderada, inativa, com agregados linfoides na lâmina própria e *H. Pylori* ausente. **Discussão:** Na anamnese de paciente com deficiência de vitamina B12, podem ser encontrados sintomas de anemia, distúrbios subjacentes que causam má absorção e sintomas neurológicos. Nosso paciente apresentou apenas alterações neurológicas, e na investigação da etiologia foi encontrada gastrite crônica em antro. Chamamos atenção para a possibilidade deste espectro clínico da insuficiência de cianocobalamina.

10. ARTIGO DE REVISÃO: TROMBOEMBOLISMO PULMONAR: UMA REVISÃO DA LITERATURA E DOS NOVOS *GUIDELINES CHEST* – ACCP

Mauad VAQ[a], Tapi M[a], Conteiro P[a], Pea A[a], Hashimoto M[a], Namura JJ[a], Borducchi DMM[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil*
[b] *Central Clinic, Santo André, SP, Brasil*

Introdução: Pacientes com trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar (TEP) são relativamente frequentes. Mudanças recentes, a publicação dos novos *guidelines* do American College of Chest Physicians (ACCP) e o lançamento dos novos anticoagulantes orais (NOACs) tornam pertinente nova revisão da literatura atual sobre o tema. **Objetivo:** A partir de um relato de caso ilustrativo, revisar e debater os novos *guidelines* do ACCP, que nos são apresentados em revisão recente este ano, bem como outros artigos relevantes da literatura atual, frente às realidades e recomendações nos serviços públicos e privados em nosso país. **Relato de caso:** Paciente MPG, 27 anos, natural e procedente de SBC, queixa de dispneia súbita e dor em hemitórax (HTX) direito, ventilatório dependente, há 4 horas. Exame físico: FR 25, sat 92% em ar ambiente. Antecedentes familiares: múltiplas tromboses e antecedente pessoal de TVP. Negava uso de anticoncepcionais orais há mais de 5 anos, negava cirurgia recente. Exames laboratoriais para triagem de lúpus eritematoso sistêmico tiveram resultado negativo; TC tórax com contraste confirma diagnóstico de TEP. Por conta da idade da paciente e interesse familiar, optamos por solicitar exames para triagem de fatores hereditários, que não evidenciaram alterações. Recebe alta após conversão INR, com anticoagulação perene. **Discussão e conclusão:** A pesquisa de mutações tem utilidade bastante restrita, devendo sempre ser solicitada mediante informação, desejo e ciência da família. Anticoagulação perene tem sua indicação cada vez mais restrita, e os riscos hemorrágicos devem ser considerados individualmente. A escala de HAS-BLEED pode ser utilizada, mas fatores externos como risco de quedas também devem ser avaliados. Os novos anticoagulantes são uma opção viável aos inibidores de vitamina K na maioria dos pacientes. Seu uso é recomendado mediante possibilidade de compra. Estudos recentes têm tentado buscar marcadores para guiar o tempo da terapia, mas evidências sólidas ainda são necessárias.

11. FERRITINA: UM ESTUDO EM VERA (MT)

Biedermann SM[a], Banfi FF[b], Marisco PC[c]

[a] *Laboratório de Análises Clínicas Sol Nascente, Vera, MT, Brasil*
[b] *Laboratório Municipal de Análises Clínicas de Nova Ubiratã, Nova Ubiratã, MT, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brasil*

A ferritina é a principal proteína de estoque celular de ferro corporal e possui um ótimo sistema traducional no excesso ou escassez desse mineral. A ferritina sérica (FTNS) contém menos ferro que a intracelular; porém, tem sido apontada como apropriada para avaliar o balanço do metal no metabolismo, principalmente em conjunto com outros marcadores, tais como índice de saturação da transferrina (IST), transferrina sérica ou capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e avaliação do ferro sérico (FES). Ou seja, o aumento do ferro corporal induz aumento dos níveis séricos de ferritina (hiperferritinemia). Além disso, a ferritina também tem função imunológica, agindo na superfície das células, promovendo ou impedindo a ativação de células T, além de outras ações de defesa do organismo, o que leva ao aumento dessa proteína em outras situações, tais como infecções ou inflamações. Este estudo transversal retrospectivo objetivou avaliar a prevalência de hiperferritinemia em pacientes do Laboratório Sol Nascente de Vera (MT). Foram analisados, no banco de dados, os resultados dos exames de FTNS, FES, TS e IST, entre outros exames, no período de junho de 2013 a junho de 2016. Além disso, analisou-se o tipo de solicitação do pedido do exame e a frequência da

realização desses exames por aqueles pacientes. No período, foram realizados 156 exames de ferritina, dos quais 59% (92) foram solicitados por médicos e 41% (64) pelo próprio paciente. A análise da dosagem da FTNS em associação a outros exames revelou que 47,5% (74) dos pacientes realizaram concomitantemente outro exame ligado ao metabolismo do ferro ou à eritropoese. Do total de pacientes que dosaram FTNS, 38,5% (60) eram mulheres, e 61,5% (96) homens. Observou-se que 30% dos pacientes apresentaram FTNS elevada. A análise pelo sexo revelou que 8,33% (5) das mulheres apresentaram valores alterados, das quais apenas 0,6% (1) com valor acima do normal. Já entre os homens, foram encontrados 47,9% (46) com valores acima do normal. Dos pacientes que apresentaram taxa de FTNS aumentada, apenas 26% (12) destes pacientes realizaram exames relacionados diretamente ao metabolismo do ferro (FES, CTLF e IST). Do total de pacientes com ferritina elevada, apenas 22% (10) fizeram pesquisa do ferro sérico concomitante; destes, apenas um paciente portador de anemia da doença crônica (ADC) estava com o ferro acima dos valores de referência. Concluiu-se que a prevalência de hiperferritinemia foi elevada na população estudada, e no sexo masculino é ainda maior, uma vez que ocorreu em cerca de metade dos homens. Além disso, boa parte dos pacientes realizou o exame sem prescrição médica, e a maioria não realizou outros exames relacionados ao metabolismo do ferro, ficando, assim, evidenciada uma lacuna no diagnóstico da real situação do ferro corporal destes indivíduos. Assim, os resultados sugerem a realização de estudos adicionais sobre o assunto, para o estabelecimento de estratégias de melhoria de ações na problemática abordada.

12. AVALIAÇÃO DAS ANEMIAS E HIPOVITAMINOSE EM CRIANÇAS DE SÃO CRISTÓVÃO (SE): RESULTADOS PRELIMINARES

Santos YLDCOD, Amaral RO, Menezes DL, Santos CMS, Santos WMD, Almeida SFM, Faraoni AS, Dolabella SS, Schimieguel DM

Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

Objetivos/Justificativa: As anemias nutricionais resultam principalmente da carência simples ou combinada entre o ferro, o ácido fólico e a vitamina B12. A OMS define anemia nutricional como uma condição na qual o conteúdo de hemoglobina do sangue está abaixo dos valores considerados normais para a idade, o sexo, o estado fisiológico e a altitude. No Brasil, as regiões Norte e Nordeste apresentaram maiores índices de prevalência de anemia. Diante do exposto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a frequência das anemias carenciais e hipovitaminoses em crianças e adolescentes de São Cristovão (SE). **Materiais e métodos:** Participaram do estudo crianças e adolescentes de 7 a 15 anos da Escola Estadual Olga Barreto, de São Cristovão (SE), respeitando-se os aspectos éticos e legais. Foram coletados 10 mL de sangue periférico para realização do hemograma, dosagens de vitamina B12, ácido fólico, ferro sérico e ferritina. Para o parasitológico de fezes foram coletadas amostras de material fecal acondicionado em solução conservante. Foram também mensurados peso e altura e calculado o índice de massa corporal (IMC), classificando em magreza, eutrofia, sobrepeso e obesidade. **Resultados:** Foram avaliadas 39 crianças e adolescentes entre 10 e 15 anos (53,8% meninas e 46,2% meninos). A hemoglobina variou de 11,3 a 14,2 g/dL para as meninas e 10,9 a 14,6 g/dL para os meninos. O IMC das meninas variou de 13,53-29,73, e dos meninos, de 14,23-20,03. Entre as meninas, 9,5% apresentaram magreza, 57% eutrofia, 19% sobrepeso e 14,5% obesidade. Entre os meninos, 5,5% apresentaram magreza, 72,5% eutrofia, 5,5% sobrepeso e 16,5% obesidade. Foram observados 2 casos de hipovitaminose B12 entre os meninos. Os valores de ácido fólico apresentaram-se normais. O ferro sérico e a ferritina variaram de 45 a 146 mg/dL (M = 92,14) e de 20 a 141,26 ng/mL (M = 43,1), respectivamente, entre as meninas, e de 61 a 155 mg/dL (M = 92,46) e 21,65 a 96,54 ng/mL (M = 48,38) entre os meninos. Os leucócitos totais variaram de 3,94 x 10^3 a 12,50 x 10^3/mm^3, com 3 casos apresentando eosinofilia relativa e absoluta no grupo das meninas, e 3,62 x 10^3 a 8,18 x 10^3/mm^3, com 8 casos de eosinofilia dos meninos. Quanto aos parasitológicos de fezes, 78% das meninas e 87% dos meninos apresentaram resultados positivos. **Discussão:** É sabido que as condições socioeconômicas, assistência à saúde da criança, estado nutricional, consumo alimentar e fatores biológicos estão associados às deficiências nutricionais. Embora os resultados descritos sejam preliminares, foi possível observar uma frequência de casos de anemia em torno de 13%, sendo que, em apenas uma delas, foi confirmada a deficiência de ferro. Comparativamente, em um estudo realizado na região Sul, com 55 crianças com idade entre 8 e 12 anos, não foi detectado nenhum caso de anemia. Por outro lado, a baixa prevalência de inadequação de folatos e B12 pode estar relacionada, nessa faixa etária, à melhoria do acesso a alimentos e fontes de vitaminas. As condições socioeconômicas, ressaltando-se a qualidade da água consumida pelos estudantes, também podem estar associadas aos 11 casos de eosinofilia e aos casos positivos para parasitoses intestinais. **Conclusão:** Foi possível concluir que, a despeito da melhoria do acesso dos escolares a uma alimentação com mais qualidade, as condições socioeconômicas continuam a contribuir para o desenvolvimento de doenças carenciais e parasitárias.

13. PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM UMA POPULAÇÃO DO SUDOESTE DO PARANÁ

Resner D, Stolarski B, Velasquez PAG

Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama, PR, Brasil

Objetivo: Avaliar a prevalência de anemia em pacientes atendidos em um Laboratório de Análises Clínicas de Francisco Beltrão (PR). **Materiais e métodos:** Após aprovação pelo Comitê de Ética (parecer 1.086.631/2015), foram analisados os laudos de hemograma realizados de janeiro a junho de 2015 na cidade de Francisco Beltrão (PR). Foram coletados idade, sexo, dosagem de hemoglobina e VCM. Os pacientes foram divididos, segundo a faixa etária, em crianças (0 a 11 anos), adolescentes (12 a 18), adultos (19 a 59) e idosos (acima de 60 anos), e classificados em anêmicos e não anêmicos. Os anêmicos foram divididos em microcíticos, normocíticos e macrocíticos. **Resultados:** No período, 3.298 pacientes realizaram o hemograma, sendo 63,8% do sexo feminino e 36,2% masculino. No total, 166 (5,03%) eram anêmicos, sendo 113 (68%) mulheres, com 75% de anemia normocítica, 18% microcítica e 7% macrocítica. Na população masculina com anemia (32%), 75% apresentavam característica normocítica, 23% microcítica e 2% macrocítica. Entre as crianças (n = 475), observou-se anemia em 7,8%, com 65,2% de anemia microcítica e 34,8% de normocítica. Na população de adolescentes (n = 210), 5,24% apresentaram anemia, sendo o maior percentual de anemia normocítica (81,8%), seguida por 18,8% de microcítica. Da população adulta estudada (n = 1.939) com anemia (7,28%), 78,3% apresentaram anemia normocítica, 15,6% microcítica, e 6,02% macrocítica. No grupo dos idosos (n = 674), a prevalência de anemia foi de 7,24%, dos quais 87,7% apresentavam anemia normocítica, 8,16% macrocítica e 4,08% microcítica. Além dos resultados apresentados, observou-se que 220 pacientes apresentaram microcitose, sendo que destes, 85% não tinham anemia. **Discussão:** Mais de 20% das mulheres em idade fértil têm algum tipo de anemia, valor bem acima do observado no presente estudo, provavelmente porque não foram analisadas somente mulheres em idade fértil. Estudos têm revelado que a anemia mais prevalente em idosos é a normocítica, assim como o achado na população do sudoeste do Paraná. Um terço das anemias em idosos, normalmente, é caracterizado como anemia de doença crônica, relacionada a processo inflamatório. No presente estudo, a única população cuja maior prevalência foi anemia microcítica foi a infantil. A ferropenia é a principal deficiência nutricional do mundo, e responsável pela anemia ferropriva, uma anemia microcítica, encontrando na faixa etária inferior a 5 anos a maior prevalência. Salienta-se que a talassemia é uma causa muito frequente de anemia microcítica não ferropênica. Um dado que chamou a atenção foram os casos de microcitose sem anemia, que podem ser correlacionados com alfa-talassemia. Esses dados são de total importância clínica, já que a maioria dos pacientes é tratada com reposição oral de ferro. Ressalta-se que a região sudoeste do Paraná passou por colonização europeia, e que as hemoglobinopatias têm uma prevalência elevada na Região Mediterrânea. **Conclusão:** A prevalência de anemia na população estudada foi de 5,03%, sendo a anemia microcítica mais prevalente nas crianças, e a normocítica nos demais grupos. Também foram encontrados vários casos de microcitose sem anemia. Assim, salienta-se a importância do diagnóstico correto das anemias, com a realização de testes como perfil de ferro e eletroforese de hemoglobina, para que a intervenção adequada seja realizada precocemente.

14. USO DO CONTROLE POPULACIONAL EM HEMATOLOGIA

Calmon LF, Carletto AT

Grupo SH Brasil, Salvador, BA, Brasil

Objetivos: Monitorar e minimizar efetivamente os erros sistemáticos e aleatórios, bem como detectar possíveis tendências analíticas, sempre

representaram um grande desafio em medicina laboratorial. O uso correto de controles comerciais para validação de rotinas em Hematologia vem atendendo de maneira satisfatória essas ações. No entanto, no decorrer da rotina, a avaliação do comportamento da média populacional, para os mais variados parâmetros fornecidos pelos analisadores automáticos, vem mostrando-se uma ferramenta imprescindível para antecipar a tomada de ações preventivas e/ou corretivas em Hematologia. O presente estudo objetivou avaliar o uso do controle populacional do RDW em um hospital do Nordeste do Brasil. **Materiais e métodos:** Foram avaliados dados da média populacional de indivíduos da região de Camaçari (BA), no laboratório do Hospital Santa Helena, e dos resultados dos três níveis de controle comercial (ADVIA® 2120 3-in-1 TESTpoint™) do parâmetro RDW fornecidos, conforme instruções de uso, pelo analisador automático ADVIA® 2120 (®Siemens Healthcare Diagnósticos). Os dados foram coletados por meio do sistema Centralink® (®Siemens Healthcare Diagnósticos) em um dado período do mês de junho de 2016. **Resultados:** Os resultados de RDW para os três níveis de controle comercial (ADVIA® 2120 3-in-1 TESTpoint™) no período abordado pelo presente estudo encontravam-se dentro dos valores esperados (oscilando entre + ou - 1 desvio padrão). Já a média populacional analisada no mesmo período mostrava-se alterada em dois desvios-padrão (+ 2s). **Discussão:** A análise da média populacional do parâmetro RDW revelou, antecipadamente, a necessidade da tomada de ação corretiva para ajuste do parâmetro RDW do analisador automático ADVIA® 2120 (®Siemens Healthcare Diagnósticos). **Conclusão:** O presente estudo mostrou a importância da análise das médias populacionais em Hematologia, tendo como base o parâmetro RDW fornecido pelo analisador automático ADVIA® 2120 (®Siemens Healthcare Diagnósticos). Aliadas ao uso correto dos controles comerciais, algumas medidas importantes de ajuste podem ser tomadas antecipadamente, durante a rotina, quando se usa o controle populacional.

15. ESTUDO DAS HEMOGLOBINOPATIAS ESTRUTURAIS EM RECÉM-NASCIDOS DE UMA MATERNIDADE PÚBLICA DE MANAUS (AM)

Brito RS[a], Souza TS[b], Araujo ROV[b], Carneiro JS[a], Oliveira MAA[b], Bacha TJ[b], Melo PRS[c], Cerqueira BAV[d], Goncalves MS[e], Neto JPM[b]

[a] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Santa Cruz, BA, Brasil*
[d] *Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, BA, Brasil*
[e] *Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil*

Introdução: O diagnóstico precoce de hemoglobinas variantes reduz complicações clínicas frequentes demonstradas em recém-nascidos (RNs), como icterícia e anemia severa. **Objetivo:** Estimamos a prevalência de hemoglobinopatias estruturais em RNs em uma maternidade pública da cidade de Manaus (AM). Nosso estudo foi descritivo, do tipo inquérito, envolvendo 825 amostras de RNs e suas respectivas mães do Instituto da Mulher Dona Lindu (IMDL), no período de março de 2014 a janeiro de 2015. **Materiais e métodos:** As amostras dos RNs foram coletadas do sangue de cordão umbilical, enquanto as das mães, por punção venosa. A triagem para as hemoglobinopatias estruturais foi realizada apenas nos RNs pela técnica de cromatografia líquida de alta performance (HPLC). **Resultados:** Foram observadas 22 (2,7%) hemoglobinas variantes, sendo 16 FAS (2%) e 6 FAD (0,7%). A faixa etária das gestantes foi de 23 anos, com 80% dos partos a termo e 19,4% prematuros. A primiparidade foi de 45,9%, e o pré-natal foi realizado em 88% das gestantes. Aquelas que não realizaram pré-natal demonstraram 31% mais risco para prematuridade. As principais queixas clínicas nas gestantes foram doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG) (5,1%) e diabetes gestacional (3,4%). A anemia na família foi reportada em 75 (9,15%), com predomínio nos irmãos e mãe. A média dos níveis de hemoglobinas nas gestantes foi de 12,3 g/dL, considerada normal. Os RNs apresentaram distribuição de 53% no sexo masculino, com predomínio da raça parda (81,2%), seguida de branca (16,4%) e negra (2,4%). A nutrição administrada nos RNs foram leite materno (80,3%), fórmula láctea (6,4%), parenteral (2,8%) e enteral (2,4%). A média do peso para o perfil FAA foi de 3257,15 g; FAS 3168,76 g, e FAD 3433,37 g. Para os tipos de parto normal e cesárea, houve significância estatística (p = 0,010), com ligeiro aumento de VPM e redução de ferro sérico correlacionado ao parto normal (p = 0,025). Aumento percentual de segmentados (p = 0,002) e capacidade ligadora de ferro (p = 0,042) estiveram relacionados ao parto prematuro (p = 0,002). O tipo de nutrição apresentou significância estatística (p = 0,004) com aumento de linfócitos, relacionados à defesa, e níveis de ferro sérico (p = 0,033). Aumento de linfócitos (p = 0,050), creatinina (p = 0,014), bilirrubina total (p = 0,005) e indireta (0,004) associados à anemia na família dos RNs. Por sua vez, valores diminuídos de hematócrito (HT), hemoglobina (Hb) e hemácias (RBC) foram altamente significantes (p < 0,001) para internação em UTI neonatal. Diminuição nas hemácias e hemoglobina (HB < 13,5 g/dL) relacionada à raça negra foi significante (p = 0,004 e p = 0,016, respectivamente). A associação de dados hematológicos quanto ao perfil hemoglobínico não demonstrou significância estatística, exceto para os dados bioquímicos como a ureia (p = 0,045). A associação entre os dados clínicos dos RNs e as respectivas mães, o baixo peso ao nascer (peso < 2,500 kg), teve associação positiva com a dheg (p = 0,029) e estava altamente relacionado (p < 0,001) ao parto prematuro. A prematuridade foi associada às gestantes que não fizeram o pré-natal, com significância estatística (p = 0,046). **Conclusão:** Concluímos com a realização do presente estudo que a inclusão de técnicas moleculares contribuiria para confirmar possíveis interações com talassemias, sendo assim possível o conhecimento da real prevalência destas doenças hematológicas, contribuindo para o seu diagnóstico precoce e acompanhamento clínico durante o pré-natal.

16. HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA EM PACIENTE JOVEM E ASSINTOMÁTICO: RELATO DE CASO

Tófano VC, Toscan DCO

Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil

Introdução: Hemocromatose hereditária (HH) é uma doença genética do metabolismo do ferro, caracterizada por aumento da absorção intestinal e acúmulo progressivo do metal em diferentes órgãos do organismo. Duas mutações nesse gene foram descritas e são responsáveis pela maioria dos casos de hemocromatose hereditária: a C282Y e a H63D. O diagnóstico da doença baseia-se em um algoritmo de 3 passos, que começa com a detecção daqueles com acúmulo de ferro, depois com a confirmação genética e, posteriormente, avalia o grau de lesão de órgãos. O tratamento utilizado globalmente é a flebotomia; porém, existem outras opções, como o uso de quelantes. Na ausência de terapêutica adequada e precoce, qual seja, a remoção da sobrecarga orgânica de ferro, surgem as complicações da doença, que consistem em insuficiência cardíaca, disfunção hipofisária, diabetes mellitus, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular, entre outras. **Objetivo:** Relatar o diagnóstico de HH em paciente jovem e assintomático. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 29 anos, médico. Procura nutricionista para reeducação alimentar e perda de peso. Solicitados exames (ferritina 727 µg/L; ferro sérico 115 µg/L; Hb 16 g/dL; glicemia jejum 95 mg/dL; TSH e T4L dentro da normalidade; TGP 31 U/L, e TGO 30 U/L). Orientado a procurar hematologista. Assintomático. Exame físico sem alterações. Solicitado índice de saturação da transferrina (IST): 47%. Ultrassonografia abdominal sem alterações. Ressonância magnética cardíaca sem alterações, e hepático com leve impregnação pelo ferro. Pesquisa de mutação para hemocromatose hereditária com heterozigose para o locus H63D. Após o diagnóstico da hiperferritinemia com IST aumentado, iniciou-se esquema de flebotomias isovolêmicas de 500 mL, de 15 em 15 dias, totalizando sete, sempre monitorizando os níveis de Hb. Boa tolerabilidade às flebotomias. Após as sete sangrias, foram feitos novos exames: Hb 14 g/dL; ferritina 258 µg/L; IST 25%; TGO 17 U/L, e TGP 20 U/L. Paciente encontra-se assintomático, em controle dos níveis de ferritina. Orientado a monitorizar periodicamente os níveis de ferritina e IST com retornos também periódicos ao hematologista. Orientada a pesquisa de HH em familiares. **Discussão:** Pacientes sintomáticos com HH geralmente têm entre 40 e 60 anos e, neste caso, a repercussão da deposição excessiva do ferro já pode ser demonstrada por hepatomegalia, diabetes mellitus, insuficiência cardíaca e hiperpigmentação cutânea, entre outros. Deste modo, quanto antes iniciado o tratamento, menores as complicações. Por se tratar de doença silenciosa, o diagnóstico muitas vezes se faz por achados laboratoriais, como aumento da ferritina, e sempre se faz necessário o diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias, neoplásicas e hepáticas como causas da hiperferritinemia. Deve-se lembrar de que a HH não é a principal causa de hiperferritinemia. Portanto, a anamnese cuidadosa e o exame físico minucioso são primordiais em um primeiro atendimento de um paciente com hiperferritinemia. **Conclusão:**

Uma vez que a HH pode resultar em sérias complicações, seu diagnóstico precoce é de extrema importância, bem como a terapêutica, prevenindo-se assim futuras complicações decorrentes de depósitos patológicos de ferro nos diferentes órgãos acometidos.

17. O USO DA CÁPSULA ENDOSCÓPICA NA INVESTIGAÇÃO DA ANEMIA FERROPRIVA DE CAUSA NÃO ESCLARECIDA

Stoeterau KBL[a,b], Nunes FCL[b], Franco VKB[a], Saporiti LN[c], Oliveira SCV[b], Oliveira MR[a], Zeni LB[b], Scheffer AB[a]

[a] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Florianópolis, SC, Brasil*
[c] *Instituto Ilha - Medicina do Sistema Digestivo, Florianópolis, SC, Brasil*

Objetivos: A anemia ferropriva (AF) é uma condição frequente, sendo que, no Ocidente, sua prevalência varia de 2 a 5% em homens adultos e mulheres menopausadas. Nestes, a principal causa é a perda pelo trato gastrintestinal (TGI). A investigação com EDA, colonoscopia e exames radiológicos de delgado permite chegar ao diagnóstico em 60% dos casos. O restante permanece sem esclarecimento pela dificuldade de acesso ao intestino delgado (ID). Uma nova técnica, a videocápsula endoscópica (VCE), criada por Gabriel Iddal (1990), permitiu sua total visualização. A principal indicação é a investigação da hemorragia digestiva de origem obscura manifesta ou oculta (AF). Nesta última, a VCE permite o diagnóstico em 80% dos casos. As patologias mais encontradas dependem da idade: tumor, divertículo de Meckel e doença de Crohn em jovens e malformações vasculares e lesões por AINE acima dos 40 anos. O objetivo do trabalho é descrever 4 casos de AFCNE que foram solucionados pela VCE. **Materiais e métodos:** Estudo descritivo baseado no relato de 4 casos de AFCNE pelos métodos endoscópicos convencionais submetidos à VCE. **Relatos de casos:** Primeiro caso: MJP, 77 anos, astenia há 6 meses. Exames iniciais (EI): Hb 4,2 g/dL, Htc 17,4%, VCM 63 fL, Fe < 10 mcg/dL, IST 33%, ferritina 2,4 ng/mL. EDA com hérnia de hiato e colonoscopia normal. VCE com lesão vegetante sangrante ulcerada no jejuno, reduzindo de maneira significativa à luz. Submetido à exérese da massa, cujo anatomopatológico (AP) foi compatível com lipoma. Resolução do quadro após procedimento. Segundo caso: LJS, 76 anos, queda da Hb sem exteriorização de sangramento. EI: Hb 3,8 g/dL, Htc 11,1%, VCM 49,6 fL, Fe 33,8 mcg/dL, IST 8%, ferritina 11,8 ng/mL. EDA normal e colonoscopia com hemorroidas internas não sangrantes. VCE com presença de angiectasias em alças de ID proximal. Terceiro caso: JVS, 15 anos, AF e melena há 5 meses. EI: Hb 6,8 g/dL, Htc 24,3%, VCM 70,8 fL, Fe 4 mcg/dL, IST 0,7%, ferritina 13,8 ng/mL. EDA sem alterações e colonoscopia com pólipo inflamatório em reto inferior. VCE com lesão polipoide subpediculada sangrante, que prolapsava pela luz em alça jejunal, ocluindo parcialmente a mesma. Submetido à enterectomia com resolução do quadro (AP hamartoma). Quarto caso: JCC, 57 anos, mielofibrose primária com *JAK2V617F* e AF. EI: Hb 8,2 g/dL, Htc 30,3%, VCM 57,8 fL, Fe 9 mcg/dL, IST 2%, ferritina 3,95 ng/mL. EDA com pangastrite atrófica e sequelas de ligaduras elásticas de varizes esofágicas. Colonoscopia com doença diverticular. VCE com gastrite, erosões planas de antro moderadas e lesão ulcerada sangrante em jejuno. Recusou a realização da cirurgia. **Discussão:** A principal aplicação da VCE está na pesquisa do sangramento de origem obscura, sendo importante na AF após investigação inicial negativa. Os achados recorrentes incluem angiodisplasia, erosão, inflamação, lesão vascular, pólipo ou tumor. É uma técnica puramente visual e tem como limitação a falta de possibilidade terapêutica. É contraindicada na vigência de marcapasso, obstrução intestinal, distúrbio de deglutição e gravidez. Nos 4 casos relatados houve possibilidade de intervenção direcionada a partir da VCE, com resolução do quadro em dois deles. **Conclusão:** A VCE é custo-efetiva e oferece baixo risco de complicações, tendo revolucionado a avaliação da AFCNE. Tal papel é suportado pelo seu desempenho superior às endoscopias convencionais e pelo seu impacto positivo no manejo do paciente.

18. IDENTIFICAÇÃO DE DUAS NOVAS MUTAÇÕES GENÉTICAS EM PACIENTES COM ACERULOPLASMINEMIA

Borges MD, Albuquerque DM, Lanaro C, Costa FF, Fertrin KY

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

A aceruloplasminemia é uma forma rara de sobrecarga de ferro cerebral de herança autossômica recessiva, resultante de alterações na sequência do gene *CP*, que codifica a proteína ceruloplasmina. Trata-se de uma doença neurodegenerativa progressiva, associada a anemia e diabetes mellitus, com apenas 56 casos descritos na literatura até 2015, e cujos sintomas são facilmente interpretados como doenças isoladas. Até o momento, não há dados sobre as características moleculares de pacientes brasileiros com essa doença. **Objetivo:** Identificar as alterações moleculares que acarretam a doença em pacientes diagnosticados no Brasil com aceruloplasminemia. **Material e métodos:** Dois pacientes com ceruloplasmina sérica indetectável e sobrecarga de ferro cerebral, confirmada por ressonância magnética, foram submetidos à coleta de amostras de sangue periférico, para extração de DNA genômico de leucócitos totais, pela técnica de fenol-clorofórmio. Foram rastreadas mutações no gene da ceruloplasmina (*CP*) e no seu pseudogene (*CPP*), seguido de análise *in silico* para estabelecer relação entre as mutações identificadas e as consequências para a estrutura da proteína. A amplificação dos fragmentos de interesse foi realizada por meio da técnica de PCR, com 4 pares de primers para regiões específicas do gene *CP* com maior número de mutações descritas e 6 para toda a extensão do pseudogene *CPP*. Sequenciamento automatizado foi realizado em equipamento ABI 3500 *Genetic Analyzer* (*Applied Biosystems*, EUA), e as sequências geradas foram comparadas com referências depositadas no banco de dados do *NCBI*. **Resultados:** A análise das sequências do pseudogene *CPP* de ambos os pacientes não apresentou alterações quando comparada com a sequência referência. Em relação ao gene *CP*, foram detectadas mutações em homozigose em ambos os casos. O paciente 1 apresentou a mutação c.2879-1 G > T, do tipo *splice site*, na região correspondente ao sítio doador de *splicing* no íntron 16. Com o auxílio do site *fruitfly.org*, verificou-se que essa modificação na sequência leva à perda do éxon 17, modificando a estrutura da proteína final. O paciente 2 apresentou a mutação c.2756 T > C, do tipo *missense*, no éxon 16, com a modificação no códon 919 de um resíduo de leucina por uma prolina. **Discussão:** As mutações identificadas não foram previamente descritas, corroborando a ideia de que, na aceruloplasminemia, as mutações são particulares de cada família, embora não houvesse história de consanguinidade nas famílias que explicasse a homozigosidade. Como na maioria dos casos descritos na literatura, o quadro clínico não variou significativamente conforme a mutação causadora da doença, com presença de anemia de níveis semelhantes, diabetes mellitus e sobrecarga de ferro comparáveis. Ambas as mutações se associam a níveis de ceruloplasmina sérica indetectáveis, o que pode ser explicado por degradação da proteína mutada, não secreção da proteína mutada ou sua não detecção pelos ensaios convencionais de nefelometria utilizados para dosar ceruloplasmina sérica. **Conclusão:** Trata-se do primeiro estudo molecular de pacientes brasileiros com aceruloplasminemia, com identificação de duas novas mutações genéticas no gene *CP*, c.2879-1 G > T e c.2756 T > C (Leu919Pro). A identificação das mutações permite aconselhamento genético, e estudos futuros podem elucidar a função da região da proteína codificada pelos éxons 16 e 17 para a estabilidade da ceruloplasmina.

19. AVALIAÇÃO DE FIBROSE HEPÁTICA PELA ELASTOGRAFIA EM PACIENTES COM SOBRECARGA DE FERRO

Silva MM[a], Cancado RD[b], Vicente AA[c], Zing NPC[d]

[a] *A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*
[d] *Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: O íon ferro é altamente reativo e danoso ao organismo quando se encontra livre. A quantidade total é 3,5 a 4,0 g; a quantidade absorvida diariamente equivale à quantidade excretada (± 1 a 2 mg/dia), e 20 a 30 mg/dia são continuamente reciclados. A sobrecarga de ferro pode ser primária e ocorre em situações resultantes de defeito primário do processo de regulação da homeostasia. É o que se observa nos pacientes com hemocromatose hereditária (HH), na maioria das vezes associada à mutação do gene HFE. A secundária é observada em doenças congênitas ou adquiridas que cursam com anemia hemolítica e/ou eritropoese ineficaz, que requerem múltiplas transfusões de hemácias. É o que se observa nos pacientes com talassemia beta maior e em outras condições, como anemia falciforme, síndrome mielodisplásica, anemia de Fanconi etc. **Casuísticas e métodos:** Apresentamos uma série de 10 pacientes com sobrecarga de ferro, acompanhados no Ambulatório da Santa Casa de São Paulo em 2015, que realizaram ressonância magnéti-

ca (RM) de fígado, elastografia hepática transitória (EHT) e ferritina sérica para uma análise da sobrecarga de ferro e fibrose hepática. **Resultado:** Dos 10 pacientes, 7 tinham diagnóstico de anemia falciforme, 2 de HH e 1 de talassemia intermédia. A média da ferritina foi 2.922 ng/mL (828-6.400 ng/mL), e a média da concentração hepática de ferro na RM foi 16,8 mg/g (2,83 mg/g-34,5 mg/g). Encontramos variados graus de fibrose na EHT: 3 grau 0, 3 grau 1, 3 grau 2 e 1 grau 4, sendo que 5 estavam em regime transfusional crônico, e 8 em uso de quelante de ferro. **Discussão/Conclusão:** A biópsia hepática ainda é considerada o método ouro para diagnóstico de fibrose hepática, porém apresenta muitas complicações e de 10 a 30% classificam incorretamente a fibrose. A RM com T2* é um método seguro para detectar depósitos de ferro no fígado, mostrando correlação com as amostras de biópsia. Os métodos não invasivos, como a EHT, estão sendo testados na tentativa de diminuir os riscos para o paciente e por sua precisão não ser alterada com a sobrecarga de ferro. Neste estudo, conseguimos classificar os variados graus de fibrose, porém não foi possível correlacionar com os valores de ferritina, pois os pacientes estavam em uso de quelante de ferro, as idades variaram e os exames não foram realizados na mesma data, o que está em concordância com alguns estudos realizados em um curto período. A sobrecarga de ferro é uma complicação grave, sendo necessário o diagnóstico precoce e o mais preciso possível para iniciar o tratamento. A elastografia hepática vem sendo utilizada para avaliar a fibrose nos pacientes com hepatite e, apesar de não ser um método ainda muito preciso, consegue avaliar o fígado como um todo e faz uma média do grau de fibrose encontrado.

20. PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO DA ANEMIA EM CRIANÇAS DA ETNIA INDÍGENA ASURINI DO TROCARÁ (AMAZÔNIA ORIENTAL)

Pinto AM, Rodrigues EDS, Silva RM, Guerreiro JF

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

Objetivos: A anemia é considerada uma doença infecciosa não transmissível de maior prevalência na população mundial, com predominância nos países em desenvolvimento, acometendo vários grupos etários e sociais. Essa patologia ocorre quando há uma diminuição nos valores normais de hemoglobina de um indivíduo, os quais variam sob condições como sexo, idade, etnia e patologias envolvidas. Estima-se que cerca de 30% da população mundial esteja acometida de anemia. No Brasil, a prevalência é de aproximadamente 21%, tornando essa patologia um importante problema de saúde pública, sobretudo em populações em situações de vulnerabilidade social, na qual a ocorrência da anemia está, possivelmente, relacionada ao desmame precoce, introdução inadequada de alimentos complementares, higiene precária e hábitos alimentares inadequados. Os povos indígenas brasileiros passam historicamente por processo acelerado de mudanças socioculturais e econômicas e, diante dessa conjuntura, constituem grupos de alta vulnerabilidade para a ocorrência de problemas de saúde, especialmente as crianças. Este estudo pretende estimar a prevalência e os fatores de risco da anemia em crianças da etnia indígena Asurini, com cerca de 840 habitantes, localizada na Reserva Indígena do Trocará (Amazônia Oriental). **Material e métodos:** Constitui um estudo transversal, realizado em 176 crianças na faixa etária de 4 meses até 11 anos de idade, de ambos os gêneros e de grupos etários diferentes, durante as atividades desenvolvidas pela Universidade Federal do Pará em 2016. A coleta de dados e das amostras para estudo foi realizada *in loco*. Para obtenção de dados, foram coletadas amostras de sangue obtidas por punção venosa, e a análise estatística foi realizada no programa Biostat 5.0. **Resultados:** Dos 176 hemogramas analisados, em 38% (n = 67) foram diagnosticados anemia. Ambos os grupos apresentaram alta prevalência: crianças de 6 meses a 4 anos de idade 52% (n = 35), crianças entre 5 e 11 anos 29,3% (n = 32). Quanto à severidade da anemia, a população estudada foi acometida principalmente pela anemia moderada, com 55,2% (n = 37), seguida da anemia leve, com 43,3% (n = 29). Quanto à variação dos parâmetros eritrocitários por faixa etária, os achados de maior frequência em ambos os grupos foram microcitose (34%), hipocromia (34%) e anisocitose (71,4%). **Discussão:** Apesar da transição nutricional que vem sendo observada na população mundial, a situação da anemia nas crianças estudadas é considerada um problema grave de saúde pública, mostrando-se como uma preocupação importante a ser considerada na elaboração de programas e projetos específicos. A prevalência constatada foi maior que a encontrada em crianças brasileiras (30%) e em estudo com indivíduos da mesma faixa etária, também realizado em populações em vulnerabilidade social. O Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição dos Povos Indígenas foi o primeiro grande estudo nacional envolvendo os povos indígenas do Brasil, apontando para alta prevalência de anemia em crianças, déficit de crescimento e baixo peso para a idade. **Conclusão:** O presente estudo permitiu constatar elevada prevalência, sugerindo, assim, que programas sociais, com educação ambiental e nutricional, possam ser opções de complemento aos programas já existentes e melhorem a saúde da população infantil.

21. PREVALÊNCIA DE ANEMIA FERROPRIVA EM CRIANÇAS DO MUNICÍPIO DE CHAVES, NO ARQUIPÉLAGO DO MARAJÓ (PA)

Pinto AM[a], Leal BMF[b], Gualdez AMP[c], Oliveira SRA[b], Vieira JRDS[a]

[a] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Faculdades Integradas Ipiranga, Belém, PA, Brasil*
[c] *Faculdade Metropolitana da Amazônia (FAMAZ), Belém, PA, Brasil*

Objetivos: A anemia ferropriva é uma síndrome clínica, caracterizada pela diminuição da concentração de hemoglobina no sangue. Em indivíduos normais, os níveis de hemoglobina variam de acordo com as fases de desenvolvimento individual, a estimulação hormonal, tensão de oxigênio no ambiente, a idade e o sexo. Estima-se que existam cerca de 2 bilhões (30%) de pessoas no mundo com anemia, em especial a ferropriva. No Brasil, a anemia é um problema que afeta todas as faixas etárias e classes da sociedade, com prevalência de 20,9%. Apesar de todas as constatações clínicas que determinam o estado anêmico, necessita-se de comprovações científicas, especialmente em regiões carentes e negligenciadas como o município de Chaves, no Arquipélago do Marajó (PA). **Material e métodos:** Este trabalho apresenta um estudo de prevalência realizado durante as atividades desenvolvidas pela Universidade Federal do Pará, em 2013. A amostra foi composta de 107 crianças de ambos os gêneros, divididas em duas faixas etárias: crianças de 6 meses a 4 anos e crianças de 5 a 11 anos. As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa em sistema de coleta a vácuo com EDTA. Os valores de hemograma foram obtidos por meio do contador hematológico automático Micros 60. A dosagem de ferro sérico foi realizada pelo método colorimétrico, e os valores de ferritina sérica, pelo teste imunoenzimático (ELISA). Os dados obtidos foram armazenados no programa Epi Info 7.1.2, e a análise estatística foi realizada no programa Biostat 5.0. **Resultados:** Ambos os grupos apresentaram uma alta prevalência de anemia, obtendo uma taxa global de 34,5% (n = 37). Os que mais estavam anêmicos entre os grupos foram as crianças de 6 meses a 4 anos de idade (45,23%, n = 19); entre as de 5 anos a 11 anos, a prevalência foi de 27,7% (n = 18). Quanto à severidade da anemia: leve com 48,6% (n = 18) e moderada com 48,6% (n = 18). Quanto à variação de seus parâmetros eritrocitários, os achados de maior frequência foram hematócrito baixo (94,7%), microcitose (84%), hipocromia (52,6%) e anisocitose (52,6%). Das 37 crianças diagnosticadas com anemia, 83,7% (n = 31) apresentaram níveis baixos de ferro sérico, e 78,3% (n = 29), níveis baixos de ferritina. Na análise concomitante de níveis plasmáticos de ferro sérico e ferritina, 81% (n = 30) foram confirmados com anemia ferropriva, sugerindo que a patologia, na maioria das crianças, estava em fase inicial de instalação. **Discussão:** A prevalência de anemia ferropriva neste estudo apresentou um alto índice (81%), comparado a outros estudos descritos realizados em outras regiões do Brasil, caracterizando um quadro grave de saúde pública. **Conclusão:** Este estudo permitiu constatar a presença de anemia ferropriva em diferentes fases da infância, obtendo-se um maior índice em crianças nos primeiros anos de vida, apresentando uma correlação com a realidade de sua localização no território brasileiro e seus aspectos socioeconômicos. Por essa razão, os dados obtidos nesta pesquisa servirão para estratégias de políticas públicas, sobretudo as voltadas para a saúde da criança, proporcionando uma melhor condição de vida.

22. PREVALÊNCIA DE ANEMIA FERROPRIVA EM CRIANÇAS NA FAIXA ETÁRIA DE 4 A 12 ANOS DE UMA ESCOLA MUNICIPAL DE MARACANAÚ (CE)

Souza IP, Lemes RPG, Arruda ABL, Santos FM, Barros AEC, Pereira PSG, Silva MCA, Cunha FA, Santos MC, Souza LF, Souza JO

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A anemia ferropriva ocorre quando as reservas de ferro do organismo tornam-se insuficientes para manter a eritropoese e, consequentemente, manter a concentração normal de hemoglobina no sangue. É um problema nutricional de grande relevância e acomete, na grande maioria dos casos, gestantes, mulheres em idade fértil e crianças, podendo causar nas mesmas retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, comprometimento do sistema imune e diminuição da capacidade intelectual. **Objetivo:** Determinar a prevalência de anemia ferropriva em crianças de 4 a 12 anos matriculadas na Escola Municipal de Ensino Infantil e Ensino Fundamental Comissário Francisco Barbosa, localizada no município de Maracanaú (CE), no período de agosto de 2015 a maio de 2016. **Metodologia:** Foram coletadas amostras de sangue dos alunos, em tubos contendo EDTA (ácido etilenodiaminotetracético) como anticoagulante, para a realização do hemograma, e em tubos com gel separador para as dosagens de ferro sérico (FeS) e capacidade latente de ligação do ferro (CLLF). Para a confecção do hemograma foi utilizado o contador automatizado SYSMEX Kx-21N. Para dosagens de FeS e CLLF, foram utilizados os reagentes respectivos para cada teste; a realização foi em um espectrofotômetro semiautomático (LABQUEST). Os valores dos parâmetros capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e índice de saturação da transferrina (IST) foram obtidos mediante uso de fórmulas. Os resultados encontrados foram tabulados no software Microsoft Excel® 2007, onde foram obtidos os valores mínimos, máximos, médias e desvios-padrão. **Resultados:** O total de alunos analisados foi 144, sendo 69 (48%) do sexo masculino e 75 (52%) do sexo feminino. A faixa etária predominante foi de 7 a 9 anos, com 64 (45%) crianças. As médias de hemoglobina foram 14,04 ± 0,15 g/dL para o sexo masculino e 14,10 ± 0,13 g/dL para o feminino. Quanto aos valores dos parâmetros do ferro, as médias de FeS, CLLF, CTLF e IST para os sexos masculino e feminino foram, respectivamente: 103,2 ± 3,64 mg/dL e 101,9 ± 2,84 mg/dL; 257,3 ± 6,32 mg/dL e 255,5 ± 6,412 mg/dL; 360,5 ± 6,42 mg/dL e 357,4 ± 5,952 mg/dL; 28,96 ± 0,94% e 29,05 ± 0,94%, respectivamente. Além disso, 34 alunos (23,61%) apresentaram deficiência de ferro sem presença de anemia, sendo 16 (11,11%) do sexo masculino e 18 (12,5%) do feminino. **Conclusão:** Não foi verificada ocorrência de anemia ferropriva nos alunos; contudo, foi evidenciada deficiência de ferro em alguns alunos analisados.

23. ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS EM IDOSOS DO CONJUNTO POLAR ASSISTIDOS PELO CORPO DE BOMBEIROS DE FORTALEZA (CE)

Souza IP, Lemes RPG, Arruda ABL, Barros AEC, Santos FM, Viana GA, Pereira PSG, Souza JO, Almeida AA, Silvino LB, Silva MCA

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: Atualmente, 8% da população do Brasil têm mais de 60 anos. O país ainda é jovem, mas mudanças no comportamento sociocultural já se fazem presentes. Desta maneira, epidemiologistas estimam que, em meados do ano 2025, ocuparemos a sexta posição mundial em número de idosos e a primeira posição da América Latina. **Objetivo:** Nesse sentido, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os aspectos hematológicos e bioquímicos em pacientes idosos do Conjunto Polar assistidos pelo Corpo de Bombeiros de Fortaleza (CE). **Metodologia:** Foram coletadas amostras de sangue dos idosos, em tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) como anticoagulante, para a execução do hemograma, que foi realizado no Laboratório de Hematologia da UFC no aparelho automatizado SYSMEX Kx-21N, e em tubos com gel separador para as dosagens de glicose, ureia, creatinina, ácido úrico, colesterol total e triglicerídeo, realizadas no Laboratório de Análises Clínicas e Toxicológicas (LACT) da UFC, no espectrofotômetro semiautomático (LABQUEST). Os dados foram submetidos a análises estatísticas usando o Microsoft Excel®, onde foram avaliados os valores mínimos, máximos, média e desvio-padrão. **Resultados:** Foram analisados 55 idosos com idade entre 44 a 82 anos, de ambos os sexos, sendo 9 (16,36%) do sexo masculino e 46 (83,64%) do sexo feminino, com predomínio das faixas etárias de 61 a 82 anos (72,7%). Apenas 7,27% dos idosos apresentaram anemia, sendo 1 (1,82%) do sexo masculino e 3 (5,45%) do feminino. Segundo a OMS, considera-se anemia quando temos, para homens, hemoglobina < 13 g/dL, e, para mulheres, < 12,0 g/dL. Com relação às dosagens bioquímicas, os maiores aumentos ocorreram nas dosagens de glicose, colesteral total e triglicerídeos, com 6 idosos (10,91%), 11 (20%) e 8 (14,54%), respectivamente. **Conclusão:** Com esses resultados, podemos concluir que o baixo índice de anemia encontrado nos idosos – apesar das alterações encontradas nos parâmetros bioquímicos avaliados – e a prática regular de exercício físico orientado, com parâmetros fisiológicos, podem contribuir para a redução dos escores para depressão e ansiedade em indivíduos com mais de 60 anos, além de prevenir o agravamento de várias doenças. Por isso, os idosos continuam praticando suas atividades físicas três dias por semana, comandados pelos instrutores do Corpo de Bombeiros de Fortaleza.

24. PREVALÊNCIA E FATORES DE RISCO PREDITIVOS PARA DOENÇAS AUTOIMUNES E FUNCIONAIS DA TIREOIDE EM PACIENTES COM ANEMIA PERNICIOSA

Guimarães SS[a], Beiral ES[a], Azevedo FS[a], Goncalves JGRRS[a], Kohler LIA[a], Filho JTDS[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil*

[b] *Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense (IFF), Campos dos Gotyacazes, RJ, Brasil*

Introdução: A anemia perniciosa (AP) é uma doença autoimune complexa, multifatorial, que apresenta manifestações hematológicas, neurológicas e gastrintestinais consequentes da deficiência de vitamina B12. A AP é uma condição que envolve a combinação de fatores genéticos e ambientais e pode estar associada a outras patologias imunomediadas, incluindo as doenças autoimunes da tireoide. **Objetivos:** O presente estudo visa a analisar a correlação entre a AP e a alterações autoimunes e funcionais da tireoide, determinando a prevalência e os fatores de risco para esta associação. **Métodos:** Realizado um estudo transversal envolvendo pacientes com diagnóstico de AP, atendidos nos ambulatórios de hematologia em Campos dos Goytacazes (RJ), no período de 2008 a 2016. Os pacientes foram avaliados retrospectivamente por meio dos dados clínicos e laboratoriais presentes no prontuário médico. O projeto foi submetido ao e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Campos. **Resultados:** Foram incluídos no estudo 86 pacientes, 74 (86%) do sexo feminino, com idade mediana de 51 anos. Os sintomas mais prevalentes foram astenia (16%), emagrecimento (7%) e parestesias (5%), e as doenças mais encontradas foram hipertensão (31%), gastrite (12%), diabetes mellitus (9%) e vitiligo (4%). Entre os pacientes, 71 (83%) apresentavam níveis de hemoglobina abaixo de 12 g/dL, e 17 (20%) já haviam recebido reposição de vitamina B12 antes da avaliação. Nos pacientes que não receberam tratamento, os níveis médios de vitamina B12 foi de 135 pg/mL. A presença de alterações tireoidianas foi detectada em 48 (56%) pacientes, incluindo histórico clínico de hipotireoidismo (19%), hipertireoidismo (1%), tireoidite de Hashimoto (4%) e uso de levotiroxina (20%), além de dosagens laboratoriais de TSH diminuído (4%), TSH elevado (21%) e antitireoperoxidase (anti-TPO) elevada (23,3%). Na análise multivariada, os fatores de risco identificados para alterações tireoidianas entre os pacientes com AP foram a presença de anticorpos antifator intrínseco (AFI) e/ou anticélula parietal (ACP) (OR = 5,6; IC 95% 1,5-20,4; p = 0,009), diabetes mellitus (OR = 11,23; IC 95% 1,2-109,3; p = 0,037) e emagrecimento (OR = 12,9; IC 95% 1,1-152,1; p = 0,042). **Conclusões:** A AP e as doenças autoimunes da tireoide apresentam uma grande associação, sugerindo que os pacientes com AP devam ser investigados para doenças tireoidianas ocultas, principalmente aqueles com autoanticorpos gástricos (AFI e ACP), diabetes mellitus e emagrecimento.

25. EXPERIÊNCIA DA CLÍNICA ONCOHEMATO NO TRATAMENTO DA ANEMIA FERROPRIVA COM SACARATO DE HIDRÓXIDO FÉRRICO

Teixeira R, Fernandes RA, Taveira D

Clínica Oncohemato, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Demonstrar a importância do tratamento da anemia ferropriva com o ferro endovenoso em todas as situações clínicas, desde doenças inflamatórias até como pré-operatório. **Material e métodos:** São apresentados com detalhes os aspectos de diagnósticos e tratamento de toda a

casuística da clínica. **Resultados:** Apresentam-se os resultados de medicina laboratorial e mostra-se a eficiência da mesma. **Discussão:** Discute-se a comparação com as apresentações de ferro via oral, por longo período e os seus eventos adversos. **Conclusão:** Chega-se à conclusão de que o mesmo é eficaz no tratamento ambulatorial da anemia ferropriva e há rápida resposta clínica.

26. MINERAÇÃO DE TEXTOS: ANÁLISE DAS QUEIXAS RELACIONADAS AO PERCURSO ESCOLAR DE CRIANÇAS E JOVENS ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DO HEMOCENTRO DE BELO HORIZONTE – HEMOMINAS

Pereira SADS[a], Cecilio SG[b], Corrêa DO[a], Sena MJS[a], Reis GS[a], Torres HC[b]

[a] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

A mineração de textos é um processo de descoberta de conhecimento que utiliza técnicas de análise e extração de dados a partir de textos, frases ou apenas palavras que favorecem a análise de informações específicas, dispostas em documentos da área da saúde, para compreensão dos aspectos biopsicossociais e culturais registrados. Com o objetivo de analisar as queixas relacionadas ao percurso escolar de crianças e jovens com doença falciforme, foi realizado um estudo descritivo e exploratório, com base em um conjunto de dados não estruturados composto por 228 relatos transcritos provenientes de atendimentos ambulatoriais realizados no Hemocentro de Belo Horizonte – HEMOMINAS, no período de 2013 a 2015. Os atendimentos foram realizados por dois profissionais de Pedagogia, que identificaram as queixas escolares dos participantes com registro em planilha do Microsoft Excel® 2010 contendo: identificação; idade; gênero; escola; cidade; queixa. Para este estudo, foram considerados apenas os relatos das queixas. Foram analisados 6.798 *tokens* (palavras ou sequência de caracteres entre espaços). No ambiente estatístico R, foram geradas lista de frequências, nuvem de palavras e linhas de concordância, para análises global e específica. Como resultado, foram identificados 20 itens mais frequentes, que formaram a nuvem de palavras, e desta foram extraídas as 5 primeiras: "mãe (n = 322), escola (n = 318), filho (n = 280), paciente (n = 134), dificuldade (n = 92)". As palavras "mãe" e "filho" evidenciaram o fator proteção da relação familiar, componente da rede de apoio social e afetivo que auxilia na superação das adversidades. A dependência da família, relacionada aos cuidados diários, potencializa o risco para baixa autoestima, elevados níveis de estresse e habilidades ineficazes de enfrentamento, assim como o aumento da ansiedade, depressão e baixa autoeficácia. A palavra "dificuldade" relaciona-se aos aspectos fisiológicos e socioculturais da doença, comprometendo, sobremaneira, o acesso, a permanência e a conclusão dos estudos de grande parcela dessa população. Os resultados referentes às linhas de concordância dizem respeito a exemplos de cinco palavras anteriores e posteriores ao nódulo de busca: "filho, escola e mãe". A crise álgica foi citação frequente observada nestes resultados e está diretamente relacionada ao absenteísmo, evasão e comprometimento do percurso escolar. Outro fator presente foi a lacuna de conhecimento e compreensão da doença pela escola, que deixa de assumir seus papéis de proteção e promoção da saúde. Conclui-se que a mineração de textos, como método de análise, pode contribuir de maneira significativa e inovadora para a produção de conhecimento e compreensão da realidade escolar de estudantes com doença falciforme, uma vez que permitiu apresentar resultados estruturados de dados não estruturados, com relevância científica. Percebe-se que é preciso investir em pesquisas que valorizem as necessidades dos estudantes com doença falciforme, de modo a promover melhores práticas de cuidado e políticas intersetoriais que envolvam saúde, educação e comunidade. O trabalho deverá ser conjunto, incluindo familiares, professores, escola, equipe multiprofissional da área da Saúde e o próprio estudante.

27. APLICATIVO MÓVEL PARA JOVENS COM DOENÇA FALCIFORME: DESENVOLVIMENTO E ADAPTAÇÃO CULTURAL DE UM QUESTIONÁRIO PARA IDENTIFICAÇÃO DE CONTEÚDOS

Pereira SAS[a,b], Vargas EC[b], Cecilio SG[b], Chaves FF[b], Torres HC[b]

[a] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Os aplicativos para dispositivos móveis eletrônicos têm sido recomendados para melhorar a prática de autocuidado dos jovens com doença falciforme. O desenvolvimento desses aplicativos deve considerar as características psicossociais e culturais desse segmento populacional para despertar e manter seu interesse, contemplando conteúdos significativos e recursos tecnológicos atrativos e ergonômicos. Para que esses recursos se tornem interessantes e sejam utilizados pelo jovem com doença falciforme, é necessário identificar o melhor conteúdo a ser trabalhado no aplicativo, de acordo com as subjetividades daquela população, o que requer intensa pesquisa de campo por meio de instrumento específico. Este estudo teve como objetivo descrever a elaboração e adaptação cultural de um questionário a ser utilizado para identificar os conteúdos técnicos e conceituais de um aplicativo, com recurso de Avatar, direcionado ao jovem com doença falciforme. O estudo descritivo e exploratório, em fase de execução, foi iniciado em março de 2016. Este trabalho é parte constituinte do projeto "Desenvolvimento e avaliação da usabilidade de aplicativo com recurso de Avatar para educação do autocuidado dos jovens com doença falciforme", desenvolvido no Ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte – HEMOMINAS – em parceria com a Universidade Federal de Minas Gerais. A elaboração seguiu a etapa de construção de questionário, com as fases: estabelecimento da estrutura conceitual (autocuidado em doença falciforme, viver com a condição crônica na adolescência, uso de recursos tecnológicos em autocuidado); definição dos objetivos do instrumento; identificação da população-alvo (jovens de 13 a 18 anos); construção dos itens e domínios; encontros interdisciplinares (especialistas). As próximas etapas consistirão de adaptação cultural com avaliação do Comitê de Juízes (plataforma online e-surv), com o cálculo de validade de conteúdo, e pré-teste (entrevistas para avaliar a compreensão dos jovens, n = 30). À medida que os participantes compreenderem totalmente os itens do questionário, chegar-se-á a uma versão final. Até o momento, os resultados preliminares foram: identificação de três seções: a) caracterização do perfil sociodemográfico; b) domínio de educação para o autocuidado; c) itens sobre as tecnologias digitais; d) percepção do entrevistador. O Comitê Interdisciplinar foi composto por 11 profissionais das áreas da Educação, Saúde, Estatística e Linguística Aplicada, que contribuíram para adaptações de cunho linguístico, semântico e cultural dos itens do questionário. A estrutura das questões foi modificada, optando-se por palavras de uso coloquial para atender às especificidades do público-alvo (p. ex. hidratação, para tomar água). A versão atual do questionário é composta por 40 itens, com questões estruturadas e não estruturadas (8 de identificação; 31 questões sobre tecnologia e autocuidado; 1 de percepção do entrevistador). Conclui-se que o processo de desenvolvimento de um questionário para nortear a construção de um aplicativo deve focar na participação do jovem, considerando seu contexto, interesse e expectativa. Nesse sentido, a utilização do aplicativo em uma fase desafiadora como a juventude poderá incentivar a prática do autocuidado e consequente melhoria da adesão ao tratamento.

28. ANEMIA DE DOENÇA CRÔNICA E SOBRECARGA DE FERRO EM PACIENTE COM HEPATITE C: RELATO DE CASO

Biedermann SM[a], Banfi FF[b], Marisco PC[c]

[a] *Laboratório de Análises Clínicas Sol Nascente, Vera, MT, Brasil*
[b] *Laboratório Municipal de Análises Clínicas de Nova Ubiratã, Nova Ubiratã, MT, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT), Cuiabá, MT, Brasil*

Introdução: A anemia de doença crônica (ADC) é uma anemia frequente em pacientes com infecções, inflamações e neoplasias crônicas, decorrente da ativação do sistema imune e da liberação de citocinas inflamatórias e proteínas de fase aguda que alteram alguns processos celulares, entre eles o metabolismo do ferro. Há prejuízo na liberação do ferro estocado, que deixa de atuar na eritropoese, levando a uma resposta medular inadequada. Na ADC, o ferro sérico pode ser normal ou diminuído, os estoques de ferro normais ou aumentados, o índice de saturação da transferrina (IST) diminuído e a ferritina sérica aumentada. Em geral, a intensidade da ADC está relacionada com a doença de base, e a porcentagem de anemia profunda nesses casos é bastante reduzida. O ferro é um macroelemento essencial na síntese da hemoglobina, porém a sua sobrecarga produz consequências graves, como lesões e disfunção dos órgãos onde se deposita. **Objetivos:** Este estudo objetivou investigar a evolução da anemia no paciente portador de do-

enças crônicas, bem como o status do ferro durante o tratamento e evolução do quadro, por meio do banco de dados dos Laboratórios Municipal Irmã Sturnia e Sol Nascente, em Vera (MT), e da ficha do paciente na UBS. **Relato de caso:** No presente estudo, foram analisados os resultados dos exames realizados no período de maio de 2013 a junho de 2016 pelo paciente IS, sexo masculino, 55 anos, caucasiano, diabético (diabetes mellitus tipo 2) diagnosticado em 1996 e portador de hepatite C crônica, diagnosticado em 29 de julho de 2013, data a partir da qual iniciou tratamento para hepatite C. A partir de 4 de maio de 2014, o paciente começou a apresentar um quadro de anemia com redução da hemoglobina, eritrócitos e hematócrito, que se mantiveram em níveis bem abaixo dos valores de referência esperados até o corrente ano, apesar do tratamento com medicação à base de ferro para correção da anemia ao longo do tempo e a realização de transfusões sanguíneas. Além disso, o paciente apresentou aumento crescente nos níveis de ferro sérico, IST e de ferritina, que passaram de 122 µg/dL, 79,4% e 60,8 ng/mL, respectivamente, no ano de 2013, para os valores de 251,6 µg/dL, 90,46% e 3.337,7 ng/mL em abril do corrente ano. **Discussão**: A ADC do paciente decorre da história natural das doenças crônicas e, neste caso, em especial da hepatite C, além dos medicamentos usados no tratamento, uma vez que sabidamente este tipo de medicação acaba interferindo na eritropoese. Contudo, é fato preocupante o paciente utilizar medicação à base de ferro ao longo dos anos, que não tem sido eficiente para combater a anemia e parece contribuir para a sobrecarga de ferro que o paciente tem apresentado, além da realização de transfusões sanguíneas. A ADC é uma complicação esperada em doenças infecciosas crônicas nas quais há desequilíbrio no metabolismo do ferro, porém não é esperada a sobrecarga de ferro nessa situação. **Conclusão**: Acredita-se que a própria história natural das doenças apresentadas pelo paciente por si só afeta a qualidade de vida, e que a sobrecarga de ferro desenvolvida pelo paciente pode agravar ainda mais o estado geral. Assim, conclui-se que são necessárias tanto uma investigação mais rigorosa das causas da anemia persistente quanto estratégias terapêuticas adequadas para o tratamento da anemia e manejo da sobrecarga de ferro.

29. AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS DO GENE SLC40A1 EM PACIENTES COM HEMOCROMATOSE HEREDITÁRIA E ADQUIRIDA

Ferreira JE[a], Ferreira SC[b], Nishiya AS[b], Gouveia GR[c], Almeida-Neto C[b], Levi JE[b,d], Gualandro FM[e], Mendrone-Jr A[b], Rocha V[b,e], Sabino EC[d]

[a] *Instituto Adolf Lutz (IAL), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Instituto de Psiquiatria (IPq), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[d] *Instituto de Medicina Tropical, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[e] *Departamento de Hematologia, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A hemocromatose é uma doença caracterizada por acúmulo de ferro no organismo. Na forma hereditária, pode ser causada por mutações nos genes HFE, SLC40A1, HAMP, HJV e TfR2. Na forma adquirida, pode ser ocasionada por sobrecarga de ferro, alcoolismo, infecção pelo vírus da hepatite C, anemias hemolíticas e doença hepática crônica. O objetivo deste estudo foi descrever as variantes do gene SLC401 em uma série de casos de pacientes com hemocromatose hereditária e adquirida em seguimento no ambulatório de Hematologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, e verificar se as variantes estão associadas a um pior quadro da doença. **Métodos:** No período de 2008 a 2011, foram coletadas 54 amostras de pacientes com diagnóstico prévio de hemocromatose. De acordo com a suspeita clínica, os pacientes foram separados em dois grupos: hemocromatose hereditária (n = 38) e hemocromatose adquirida (n = 16). O DNA foi extraído de sangue periférico pelo kit Qiamp Blood, e as amplificações dos éxons foram realizadas conforme descrito por Wakusawa (2005). As reações de sequenciamento foram realizadas no aparelho AB 3130, e as sequências do gene SLC40A1 editadas, alinhadas no programa Sequencer e comparadas e submetidas ao GenBank (NX_Q9NP59 – ID 30061). **Resultados:** Quarenta e cinco por cento dos pacientes com hemocromatose hereditária e adquirida estavam na faixa etária de 40 a 60 anos, mostrando uma sobrecarga de ferro tardia; 60% eram homens e mais de 80% eram da raça branca. Não houve diferenças estatisticamente significantes nos níveis de ferritina, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro (CTLF) e saturação de transferrina (ST) nos dois grupos de pacientes. Nos pacientes com hemocromatose hereditária e adquirida, as mutações do gene HFE mais frequentemente encontradas foram C282Y em homozigose (21%) e H63D em heterozigose (25%), respectivamente. Entre as mutações do gene HFE, não houve diferença estatística significante entre os grupos. A mutação p.I80L (c.586C > A), no códon 80, foi identificada no éxon 3 do gene SLC40A1. No éxon 4 do gene SLC40A1, foram identificados três polimorfismos com a substituição de um nucleotídeo nas posições c. A630G (190437579), c.648A > G (190437597) e c.738Y > C (190437688). Já no éxon 6 foram identificados dois polimorfismos, c.1014C > T (190430229) e c.1014Y > T (190430229). As mutações encontradas nos genes HFE e SLC40A1 estão associadas à sobrecarga férrica, caracterizando a hemocromatose hereditária. **Conclusão:** A mutação p.I80L no gene SLC40A1, não descrita no país, mostrou estar associada ao quadro clínico e laboratorial do paciente, de anemia persistente e hepatopatia causadas por uma hiperferritinemia e sobrecarga de ferro hepática, com sobrecarga férrica, caracterizando a hemocromatose hereditária. Os polimorfismos encontrados no gene SLC40A1 foram identificados nos pacientes com hemocromatose hereditária e adquirida em uma frequência de 50%, sugerindo que este polimorfismo provavelmente não contribui para o desenvolvimento da doença. Os métodos moleculares são factíveis de serem usados nesta população e contribuem para uma terapia adequada, diagnóstico precoce e uma abordagem mais personalizada de cada paciente. **Palavras-chave:** Hemocromatose; Mutação; Polimorfismo; Distúrbios do metabolismo; Sobrecarga de ferro; Proteínas ligantes de ferro.

30. INVESTIGAÇÕES HEMATOLÓGICAS E BIOQUÍMICAS COMO DETERMINANTES PARA O DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS EM UMA REGIÃO SUBDESENVOLVIDA DO ESTADO DO PARÁ: MELGAÇO

Silva RRL, Sacuena EDSRCP, Guerreiro JF

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

Objetivo: O aumento das doenças provocadas por carências nutricionais, que levam a alterações hematológicas e bioquímicas, pode favorecer o aparecimento de doenças crônicas em regiões subdesenvolvidas do país e comprometer seriamente o desenvolvimento físico e intelectual das crianças acometidas. O aumento nesse tipo de carência provoca a preocupação das autoridades, que buscam incrementar a assistência nessas regiões, principalmente as mais carentes, onde a ocorrência desses agravos é consideravelmente maior. Para esclarecer este problema, torna-se necessária uma análise detalhada dos fatores epidemiológicos e populacionais da ocorrência dessas carências em regiões onde não há dados disponíveis. Melgaço é uma dessas regiões, registrando o menor índice de desenvolvimento humano (IDH) do país em 2010, e por isso é necessário avaliar parâmetros que podem sugerir a carência nutricional. **Metodologia:** A amostra foi composta de 305 indivíduos, sem restrição de idade ou gênero. A análise foi realizada em aparelho hematológico automático (MINDRAY 2300), seguindo o protocolo do fabricante. A análise de dados foi feita pelo software SPSS 14.0. **Resultados:** Foram identificados na população estudada, principalmente quando analisamos o grupo de homens e mulheres com idade superior a 12 anos, níveis de VCM (volume corpuscular médio) abaixo do adequado para essa faixa etária, 51,7% para homens e 48,2% para mulheres, o que pode ser um indicativo da ocorrência de anemia microcítica, que também pode ser provocada por carência de ferro. Foram identificados, na população com faixa etária de 0 a 2 anos, 22,2% de indivíduos com níveis de hemoglobina abaixo do nível adequado (10,5 – 13,5 g/dL), indicando anemia ferropriva, o que é corroborado por uma porcentagem de indivíduos com baixos níveis de hematócrito (< 33) que corresponde a 36,1% dos indivíduos na mesma faixa etária. **Discussão:** Esses resultados podem ser decorrentes de doenças crônicas como infecções, inflamações e neoplasias, bem como da própria carência de ferro na eritropoiese. Embora a região apresente deficiências nos fatores socioeconômicos e falta de assistência no setor da saúde, os parâmetros hematológicos encontram-se, na maioria, com médias normais na população investigada. **Conclusão:** Os achados deste estudo foram satisfatórios para o futuro planejamento de ações, bem como de modificações, no sistema de acesso à saúde pública para a população de Melgaço. O estudo colabora para o melhor mapeamento desses e outros agravos que acometem essas populações.

31. EFEITO DE UMA SESSÃO DE TREINAMENTO FÍSICO SOBRE PARÂMETROS DO METABOLISMO DE FERRO E IMUNOLÓGICO EM JOGADORES DA SELEÇÃO BRASILEIRA MILITAR DE FUTEBOL

Sena MAB[a,b], Santos NCMS[b], Junior JMMM[c], Mainenti MRM[c], Zanetti MM[b], Pereira MD[a]

[a] *Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Instituto de Pesquisa da Capacitação Física do Exército (IPCFEX), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[c] *Escola de Educação Física do Exército (EsEFEx), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Objetivo: Verificar alterações de parâmetros do metabolismo de ferro e imunológico em jogadores da seleção brasileira militar de futebol de campo durante uma sessão de treinamento físico (TF). **Material e métodos:** Participaram do estudo 20 indivíduos do sexo masculino, com faixa etária entre 19 e 35 anos, que treinavam com frequência de cinco dias por semana e sem histórico de lesão nas últimas três semanas. Foi realizada a coleta de sangue antes e imediatamente após uma sessão de TF de duas horas no campo de futebol, sendo o treino composto por 80% de circuitos físicos e 20% de atividades técnicas. Foram feitas avaliações dos seguintes biomarcadores: ferro sérico (Fe), capacidade total de ligação do ferro (CTLF), leucócitos totais (LT), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM) e concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM). Foram utilizados estatística descritiva (média ± desvio-padrão) para caracterização da amostra e o teste *t* de Student pareado para a comparação pré e pós-sessão. Foram adotados como significativos valores de $p \leq 0,05$. **Resultados:** O teste *t* pareado demonstrou diferenças significativas para Fe (pré: 89,5 ± 30,1 e pós: 107,0 ± 31,8 µg/dL) e LT (pré: 5,76 ± 1,8; pós: 8,7 ± 3,1 $10^3/mm^3$). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em CTLF (pré: 119,2 ± 46,1; pós: 128,3 ± 36,0 µg/dL), VCM (pré: 86,2 ± 4,1; pós: 87,4 ± 1,0 fm^3), HCM (pré: 29,3 ± 0,3; pós: 29,6 ± 0,4 pg) e CHCM (pré: 33,6 ± 0,3 e pós: 33,8 ± 0,5 g/dL). **Discussão:** O exercício físico induz o aumento da síntese de mioglobina e enzimas que contêm Fe, aliado à elevação da taxa de eritropoiese e às perdas pelos tratos digestório e urinário e pelo suor, elevando a necessidade de Fe do organismo (Peeling, 2008). Adicionalmente, sabe-se que, em atletas, a deficiência de Fe pode ser relacionada com diminuição do desempenho (Skarpansk-Stejnborn, 2015). Neste estudo, verificamos uma redução significativa nos níveis de Fe após o exercício, acompanhada de um discreto aumento na CTLF, sinalizando a carência deste mineral. Ao mesmo tempo, sabe-se que o exercício físico provoca uma resposta inflamatória, ocorrendo nestas situações o sequestro de Fe e sua redução no organismo (Banzet, 2012). Observamos um aumento significativo na concentração de LT, sugerindo que duas horas de uma sessão de exercícios são suficientes para ativar uma resposta inflamatória e a captura de Fe, justificando a redução observada. O hemograma de indivíduos com carência de Fe cursa com intensa microcitose e hipocromia; todavia, os resultados de VCM, HCM e CHCM não sofreram alteração, sinalizando que a redução de Fe não foi tão severa. Ademais, Antosiewicz (2013), ao estudar indivíduos treinados expostos a exercício físico intenso, verificou que os níveis de hepcidina, um hormônio relacionado ao metabolismo de Fe, retornaram aos valores basais após um dia de recuperação. Então, embora não se tenha realizado uma análise um dia após o exercício, é possível sugerir que os marcadores aumentados tenham retornado aos níveis basais, principalmente pela baixa severidade da alteração observada. **Conclusão:** Com base nos resultados encontrados, conclui-se que uma sessão de TF e técnico de duas horas no campo de futebol foi capaz de comprometer a concentração de Fe e os parâmetros imunológicos.

32. SAÚDE INDÍGENA: PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM CRIANÇAS DA ETNIA ASURINI DO TROCARÁ NOS ANOS DE 2011 E 2016 NA AMAZÔNIA, BRASIL

Rodrigues EDS, Baniwa EJFCCH, Silva RRL, Pinto AM, Guerreiro JF

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

A anemia é a doença não infecciosa de maior prevalência no mundo, sendo definida pela redução na concentração de hemoglobina, uma proteína que fica dentro dos eritrócitos responsável pelo transporte de O_2 dos pulmões para tecidos e órgãos. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a necessidade de ferro é variada conforme a idade e o sexo do indivíduo. O perfil epidemiológico dos povos indígenas do Brasil é pouco conhecido, o que decorre da falta de investigações, da ausência de censos e de outros inquéritos regulares e da precariedade dos sistemas de registro de informações sobre morbidade, mortalidade e cobertura vacinal, entre outros fatores. Isso restringe o desenvolvimento de intervenções sociais e de saúde. Diante dessa conjuntura, o presente trabalho teve o objetivo de investigar, entre a população indígena Asurini do Trocará, que fica localizada na área de adstrição do DSEI Guamá-Tocantins (PA), a prevalência e determinantes proximais da deficiência de ferro e anemia ferropriva que possam esclarecer aspectos ambientais relacionados à gênese da anemia em crianças (de 4 meses a 12 anos), considerada um problema de saúde pública no Brasil. **Metodologia:** É um estudo transversal, realizado por meio de demanda espontânea para diagnosticar casos de anemia em crianças na população indígena Asurini Trocará, localizada no município de Tucuruí, no estado do Pará, durante as atividades de pesquisa desenvolvidas pelo Laboratório de Genética Humana e Médica da Universidade Federal do Pará, no ano de 2016. A amostra foi constituída por 282 crianças, selecionadas com restrição de 6 meses a 12 anos para idade e sem restrição para o gênero. As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa, em sistema de coleta a vácuo, com EDTA a 5% com anticoagulante. O hemograma foi realizado em analisador hematológico automático (MINDRAY – 2300). Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados, e a análise estatística foi realizada com os softwares Bio-Stat 5.0 e SPSS. **Resultados:** Da participação de 282 crianças indígenas, 106 foram analisadas no ano de 2011; onde 50% (n = 53) apresentaram anemia, enquanto no ano de 2016 somente 38% (n = 67) foram diagnosticadas com anemia. **Discussão:** A etnia Asurini do Trocará está dentro da atual conjuntura da saúde dos povos indígenas no Brasil, caracterizada por intensas transformações que englobam desde aceleradas mudanças nos perfis epidemiológicos até a reestruturação do sistema de atenção à saúde indígena, a fim de prover atendimento adequado a esta população. É importante a obtenção de dados, especialmente em regiões carentes e/ou isoladas como as das populações indígenas no Brasil. Apresentam condições socioeconômicas precárias e são consideradas populações negligenciadas e altamente marginalizadas pelo setor de saúde. **Conclusão:** Este estudo permitiu constatar uma diminuição na prevalência de anemia de 2011 para 2016. Diante dessa conjuntura, a população indígena constitui um grupo de vulnerabilidade. Sugere-se, assim, que programas sociais, com educação ambiental e nutricional, possam ser opções de complemento aos programas já existentes na saúde indígena.

33. PECULIARIDADES DA ANEMIA CARENCIAL NA GESTAÇÃO: RELATO DE CASO

Campos DB[a], Morais MMM[a], Holanda AKG[a], Rodrigues RG[b]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB), João Pessoa, PB, Brasil*

Objetivos: Este estudo tem por intuito relatar o caso de uma gestante que apresentou quadro de anemia do tipo carencial e discutir as peculiaridades no manejo dessas pacientes. **Material e métodos:** As informações foram obtidas a partir do prontuário e do acompanhamento clínico da paciente durante sua internação no Instituto Cândida Vargas (ICV), em João Pessoa (PB). **Resultados:** M.P.B.S., 26 anos, parda, casada, agricultora, natural e procedente de São José de Caiana (PB), foi encaminhada ao serviço da maternidade do ICV. Ao exame na admissão, gestação uterina tópica de 23 semanas e 3 dias, sem patologias prévias. Hemograma apresentava: eritrócitos 3,14 milhões/mm^3; hemoglobina 7,6 g/dL; hematócrito 24,6%; VCM 78,3 μ^3; HCM 24,2 pg; CHCM 30,9%; RDW 15,2. Seguiu-se com internação hospitalar no setor de alto risco da maternidade. Durante esse período, a paciente necessitou de hemotransfusão com quatro concentrados de hemácias e suplementação de ferro oral duas vezes ao dia, associada à dieta rica em ferro. Foi realizado, ainda, tratamento para verminoses. Após essa conduta, a hemoglobina subiu para 9,9 g/dL, com estabilidade clínica no momento da alta hospitalar, sendo a paciente encaminhada para o pré-natal do próprio ICV e com prescrição de sulfato ferroso e ácido fólico. **Discussão:** Anemia na gravidez, definida como a presença no sangue periférico de níveis inferiores a 11 g/dL de hemoglobina, é o problema hematológico mais frequente da gestação, acometendo mais de 50% das grávidas no mundo. Entre as causas, a deficiência de ferro é a mais prevalente. Estabelecer o diagnóstico de anemia ferropriva na gravidez é difícil, uma vez que a hemoglobina está alterada pela hemodiluição de maneira muito variável. Além disso, nesta condição, as mulheres comumente são assinto-

máticas ou apresentam sintomas que podem ser atribuídos às alterações fisiológicas da gestação. Do ponto de vista da necessidade orgânica de ferro, as gestantes constituem o grupo mais crítico. A demanda total do mineral durante a gestação é triplicada em virtude das necessidades do feto e da placenta em crescimento, da volemia materna em expansão, bem como do aumento da massa de eritrócitos e das perdas sanguíneas do parto. Além disso, o feto precisa de ferro para formar hemoglobina e constituir uma reserva para os primeiros três meses após o nascimento. A anemia ferropriva é, em geral, do tipo microcítica. Dessa maneira, seria conveniente, particularmente na gestação, associar o VCM à hemoglobina para firmar o diagnóstico, em consequência da já referida hemodiluição fisiológica que, por si só, altera os valores da hemoglobina. Assim, o padrão da anemia no caso apresentado confirma-se como do tipo carencial, notadamente microcítica. A ferritina sérica é a medida mais sensível para detectar a depleção do ferro armazenado e tem sido também um critério útil para o diagnóstico da anemia por deficiência de ferro. Entretanto, por conta da necessidade de rápida hemotransfusão logo após a admissão, a ferritina não foi considerada em seu valor diagnóstico, uma vez que a hemotransfusão condiciona um estado de hiperferritinemia. **Conclusão:** As disparidades no manejo da anemia carencial nas gestantes ocorrem desde a dificuldade para diagnosticar até a necessidade aumentada do ferro nessas pacientes. O conhecimento dessas peculiaridades é de extrema relevância para o médico, pois interfere não apenas na saúde da gestante, mas também na da criança, da vida fetal à pós-natal.

34. PREVALÊNCIA DE ANEMIA EM MULHERES INDÍGENAS DA ETNIA XIKRIN, NA SERRA DOS CARAJÁS, AMAZÔNIA, BRASIL

Rodrigues EDS, Pinto AM, Guerreiro JF

Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil

Objetivo: A anemia é a doença não infecciosa de maior prevalência no mundo, sendo definida pela queda na concentração de hemoglobina, cuja principal causa é a deficiência de ferro, aliada a fatores socioeconômicos e ambientais. A anemia constitui um grave problema de saúde pública nas populações indígenas brasileiras, afetando, sobretudo, crianças e mulheres em idade reprodutiva. Além da ingestão insuficiente de determinados nutrientes, como o ferro, a ocorrência de anemia nessas populações também deve estar associada à presença de parasitoses endêmicas, como ancilostomose, malária e infecções crônicas (como as causadas pelo vírus da imunodeficiência humana – HIV). O estudo teve como objetivo fornecer informações epidemiológicas sobre a prevalência da anemia em mulheres indígenas da etnia Xikrin, nos anos de 2011, 2015 e 2016. **Metodologia:** O estudo é do tipo transversal e teve participação de 541 mulheres oriundas das três aldeias Xikrin: Kateté, Djudjekô e Oodjã. As amostras de hemograma foram analisadas em contador hematológico automático (MINDRAY 2300) no laboratório *in loco*. Os dados obtidos foram armazenados em um banco de dados, e a análise estatística foi realizada com os softwares BioStat 5.0 e SPSS (Statistical Package for Social Sciences). Para avaliar a associação entre as variáveis, foram utilizados os testes estatísticos do qui-quadrado, análise de resíduos e teste *G*, sendo utilizado em todas as análises um nível de confiança de 95% ($p < 0,05$). **Discussão:** A anemia em populações indígenas brasileiras é pouco investigada, e os poucos estudos estão concentrados na região Norte. Apesar de todas as constatações das causas que determinam o estado anêmico e suas possíveis consequências, é importante a obtenção de dados, especialmente em regiões carentes e/ou isoladas como as das populações indígenas no Brasil. Esses povos chegam a cerca de 220 etnias, que falam mais de 180 línguas, vivendo em diferentes territórios do Brasil, em condições socioeconômicas precárias. São considerados populações negligenciadas e altamente marginalizadas pelo setor de saúde. A etnia Xikrin do Cateté está dentro da atual conjuntura de saúde dos povos indígenas no Brasil, caracterizada por intensas transformações, que englobam desde aceleradas mudanças nos perfis epidemiológicos até a reestruturação do sistema de atenção à saúde indígena, a fim de prover atendimento adequado a esta população. **Resultados:** A prevalência de anemia foi identificada nos três anos do estudo, porém o ano de 2011 apresentou a maior prevalência: de 86 mulheres, 74,4% manifestaram a patologia. No ano de 2015, das 138 mulheres, 65,2% ainda apresentaram a doença, porém no ano de 2016, das 217 mulheres analisadas, somente 5,9% manifestaram anemia. Após análise comparativa dos dados de 2011, 2015 e 2016, observou-se uma diminuição considerável de 69,6% da prevalência de anemia entre as mulheres. **Conclusão:** O processo de descentralização do atendimento e da criação dos Distritos Sanitários Especiais Indígenas (DSEIs), que têm maior autonomia e planejamento dos serviços de assistência à saúde indígena, especificamente da etnia indígena Xikrin do Kateté, tem influenciado de maneira positiva a redução do quadro de anemia nesta população.

35. FREQUÊNCIAS DE PATOLOGIAS HEMATOLÓGICAS – EXPERIÊNCIA EM UM SERVIÇO DE HEMATOLOGIA CLÍNICA EM MACEIÓ (AL) (CENTRO DE EXAMES LABORATORIAIS DE ALAGOAS)

Junior LSES[a,b], Magalhaes DM[a,b]

[a] *Centro de Exames Laboratoriais de Alagoas, Maceió, AL, Brasil*
[b] *Hospital Universitário Prof. Alberto Antunes (HUPAA), Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil*

Objetivo: Observar as patologias hematológicas mais frequentes em pacientes atendidos no ambulatório do Centro de Exames Laboratoriais, um serviço de hematologia clínica na cidade de Maceió (AL). Trata-se de um trabalho retrospectivo, elaborado a partir de um levantamento de pacientes atendidos pela primeira vez no período compreendido entre agosto de 2000 e agosto de 2016, totalizando 1.222 pacientes, sendo 65,3% (798) do sexo feminino e 34,7% (424) do sexo masculino. A idade média variou entre 2 meses e 93 anos, com uma média de 46 anos entre todos os pacientes. Os pacientes do sexo masculino apresentaram idade um pouco mais elevada (48,1 anos) em relação ao grupo do sexo feminino (44,8 anos). **Resultados:** Estas foram as patologias que mais frequentemente motivaram o paciente a procurar nosso serviço: anemia ou alteração morfológica ou diminuição da ferritina: 29,95% (366/1222), sendo 88,5% do sexo feminino (324/366) e 11,5% (42/366) do sexo masculino. A segunda queixa mais frequente, referida por 196 pacientes, foi a hemossiderose, alteração mais comum entre pacientes do sexo masculino, 159 (81,1%). Este grupo, que se completa com 37 pacientes (18,9%) do sexo feminino, procurou nosso serviço com elevação de ferritina e em busca de uma definição diagnóstica. Leucopenia foi a queixa referida por 6,2% (76/1222) dos pacientes, sendo 68,4% (52/76) pacientes do sexo feminino e 31,6% (24/76) pacientes do sexo masculino que constituam esta amostra. Plaquetopenia foi outra queixa referida por 6,5% dos pacientes, amostra constituída por 36,7% (29/79) de homens e 63,7% (50/79) de mulheres. Fenômenos tromboembólicos estavam presentes em 4,26% (52/1222) dos pacientes, sendo 80,8% (42/52) pacientes femininos e 19,2% (10/52) pacientes do sexo masculino. Como avaliação de rotina, sem queixas referidas, apenas 4% (49/1222) procuraram nosso serviço; destes, 44,9% (22/49) eram mulheres e 55,1% (27/49) eram homens. Em nossa casuística, observamos apenas 16 pacientes com doenças malignas: 4 com leucemia linfoide crônica, 1 com leucemia mieloide crônica, 1 com leucemia mieloide aguda, 1 com policitemia vera, 2 com mieloma múltiplo, 1 com tricoleucemia, 1 com doença de Hodgkin, 1 com leucemia monocítica crônica, 1 com câncer de pâncreas e outro com carcinoma de intestino. **Conclusão:** A importância desta avaliação é o retrato do exercício diário que o hematologista generalista enfrenta no dia a dia de sua atividade clínica, e pode servir como subsídio para a orientação na formação deste especialista, principalmente os que exercem suas atividades em cidades de pequeno porte como a nossa.

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIAS HEMOLÍTICAS

36. THALASSEMIA MAJOR PHENOTYPE CAUSED BY HOMOZYGOSIS FOR HB ZURICH-ALBISRIEDEN [ALPHA59(E8)GLY–>ARG (ALPHA2)]

Pedroso GA[a], Kimura EM[a], Albuquerque DM[b], Mota NO[a], Ferreira RD[a], Verissimo MP[c], Sonati MF[a]

[a] *Laboratório de Hemoglobinopatias, Derpatamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[c] *Centro Infantil Boldrini, Campinas, SP, Brazil*

Hemoglobin (Hb) Zurich-Albisrieden is a rare and highly unstable alpha-chain variant in which glycine (Gly) is replaced by arginine (Arg) at position 59, resulting from a G GC®C GC substitution at codon 59 of the alpha$_2$-globin gene (HBA2:c.187G>C). This variant cannot be detected at the protein level and a few simple and compound heterozygotes ($\alpha^{ZA}\alpha/\alpha\alpha$ and $-/\alpha^{ZA}\alpha$, respectively) have been described so far, in Switzerland and China. The authors herein describe a case of homozygosis for Hb Zurich-Albisrieden in a Brazilian child with a severe congenital hemolytic anemia concomitant to ineffective erythropoiesis, who is being prepared for bone marrow transplantation. The patient is a 15-month-old white male of European descent from Southeastern Brazil with severe hemolytic anemia, hepatosplenomegaly, and blood transfusion dependence. Both the parents and his nine siblings (six brothers and three sisters) are clinically normal; the parents are consanguineous (first cousins) and have already lost two infants (inconclusive causes). Hb was analysed by electrophoresis at alkaline and acidic pHs, isoelectric focusing and cation exchange, and reversed-phase high-performance liquid chromatography (HPLC), without finding any abnormal fraction. For molecular analyses, the α-globin genes were initially screened by multiplex-gap-PCR for the most common alpha-thalassemia deletions and by restriction enzyme analysis for the common non-deletional alpha-thalassemia mutations. In search of rare deletions, alpha and beta-globin clusters were then analyzed by multiplex ligation-dependent probe amplification-MLPA. As no alterations were found, alpha and beta-globin genes were directly sequenced. The only alteration detected was the G GC®C GC substitution at codon 59 of the alpha$_2$-globin gene, in homozygosis. Familial analysis revealed that the patient's mother, father, and six of his nine siblings are heterozygous for Hb Zurich-Albisrieden. Their hematological data are compatible with the alpha$^+$-thalassemia phenotype. To the authors' knowledge, this is the first description of homozygosis for Hb Zurich-Albisrieden. The previously reported cases of heterozygotes presented with mild erythrocytosis, microcytosis, and hypochromia, and the compound heterozygotes with Hb H disease. Despite the presence of two normal alpha genes, it is probable that the amount of hyper-unstable hemoglobin formed in this case is responsible for the severity presented by the patient. **Funding:** FAPESP, CAPES and CNPq, Brazil.

37. EXTENSA DELEÇÃO CAUSANDO $(\varepsilon\gamma\delta\beta)^0$-TALASSEMIA EM RECÉM-NASCIDO BRASILEIRO

Ferreira RD[a], Mota NO[a], Pedroso GA[a], Kimura EM[a], Geraldo APM[b], Sonati MF[a]

[a] *Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Centro Integrado de Pesquisas Onco-hematológicas na Infância (CIPOI), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

A εγδβ-talassemia é um grupo raro de alterações hereditárias da hemoglobina humana resultantes ou de deleções no *cluster* β (11p15.5), que afetam todos os seus genes (5'- ε, γ^G, γ^A, ψβ, δ e β -3'), ou do silenciamento da expressão dos genes por meio da remoção da região controladora do locus β (LCR). Esta forma de talassemia é encontrada apenas em heterozigose e, clinicamente, na vida adulta, corresponde a fenótipo similar ao da talassemia β, acrescido de anemia neonatal grave e níveis de Hb A_2 normais. O objetivo deste trabalho foi investigar as bases moleculares da talassemia β de um recém-nascido brasileiro, do sexo feminino e cor parda, com quadro hematológico sugestivo de C-β^0 talassemia (GV: 4,25 106/mm^3; Hb: 8,4 g/dL; Ht: 30,4%; VCM: 71,1 fl; HCM: 19,8 pg; RDW: 29,0%; Hb C: 21,9%; Hb F: 77,8%). O sequenciamento dos genes β não foi capaz de esclarecer o quadro laboratorial apresentado pela paciente. O *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA), com emprego do kit Salsa MLPA P102 C1 HBB (MRC Holland, Amsterdã, Holanda) e do software Coffalyser®, permitiu identificar uma deleção extensa, em heterozigose, variando entre 172 a 283 kb de DNA. Essa deleção abrange todos os genes do *cluster* β, removendo desde o gene OR51B2 até o gene OR52A1, que são genes de receptores olfatórios presentes na região 5', que antecede o *cluster* β, e na região 3', posterior ao *cluster*, respectivamente. A região 5' do *breakpoint* dessa deleção encontra-se entre os genes OR51M1 e OR51B2, enquanto a região 3' situa-se entre os genes OR52A1 e 25257nt *downstream* do gene OR52A5. A análise familial revelou que o pai é heterozigoto da deleção, enquanto a mãe é heterozigota da Hb C. A deleção detectada é, possivelmente, uma nova deleção, sendo esta a primeira família brasileira com $(\varepsilon\gamma\delta\beta)^0$-talassemia. Na literatura, há apenas quatro descrições de deleções com proporções similares, encontradas na Holanda, no Canadá, na Turquia e na Irlanda. A determinação precisa dos *breakpoints* dessas deleções utiliza outras técnicas e métodos, como os *arrays*. A caracterização molecular de deleções talassêmicas é de fundamental importância, tanto para o correto diagnóstico e tratamento de seus portadores quanto para o aconselhamento genético e prevenção de novos casos. Destaca-se, ainda, a importância do método de MLPA na caracterização das talassemias, que permite a quantificação relativa (em número de cópias) de várias regiões genômicas em um único experimento. **Financiamento:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

38. HYDROXYUREA MAY EXERT BENEFICIAL EFFECTS ON HEMOLYSIS AND ALTER HEMATOLOGICAL PARAMETERS IN SICKLE CELL MICE, INDEPENDENTLY OF FETAL HEMOGLOBIN PRODUCTION

Fabris FCZ, Leonardo FC, Silveira AA, Chweih H, Júnior WAF, Costa FF, Conran N, Almeida CB

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Background: In situations of hemolysis, hemoglobin (Hb) and heme are released into the plasma, potentially causing depletion of nitric oxide and vascular homeostasis modifications. In sickle cell anemia (SCA), cell-free hemoglobin (CFHb) and heme are the result of frequent polymerization and depolymerization of erythrocytes and their consequent disruption. Currently, hydroxyurea (HU) is the only drug approved to treat SCA patients. **Aim:** Compare plasma free hemoglobin (pHb) levels in control and chimeric sickle cell mice before and after HU treatment for four weeks. **Methods:** Chimeric Berkeley mice (BERK), an SCA animal model, which do not express fetal hemoglobin, and C57BL/6 mice (CON) were divided into two groups; one received 50 mg/kg/day HU *i.p.* and the other received just saline for four weeks. pHb levels were evaluated by the Fairbanks test and cell counts were quantified using an automated system. **Results:** White blood cells (WBC) were increased in BERK mice compared to CON mice (30.7 ± 37.4; 6.8 ± 7.0 x 10^3 µL, respectively, $n \leq 5$, $p < 0.01$). Interestingly, HU was able to decrease WBC counts in BERK mice (20.2 ± 23.1; 30.7 ± 37.4 x 10^3 µL, BERK+HU and BERK, respectively, $n \leq 5$, $p < 0.01$). Red blood cells (RBC) and Hb are decreased in BERK and BERK+HU, compared to CON (RBC: 2.9 ± 3.1; 2.6 ± 2.8; 5.4 ± 6.0 x 10^3 µL, Hb: 4.3 ± 5.0; 4.2 ± 4.7; 8.6 ± 10.0 mg/dL; BERK, BERK+HU and CON, respectively, $n \leq 5$, $p < 0.01$). Mean corpuscular volume was increased in BERK+HU, compared to CON treated with HU (CON+HU) (52.9 ± 53.1; 42.6 ± 42.7 fL, respectively, $n \leq 5$, $p < 0.05$). BERK mice exhibit a reduction in platelet counts independently of HU treatment, compared to CON (data not shown). It was possible to observe a downward trend in pHb levels in BERK+HU compared to BERK (0.2 ± 0.2; 0.4 ± 0.6 mg/dL, respectively, $n \leq 5$, $p < 0.05$). **Conclusion:** Chronic hydroxyurea treatment can induce changes in hematological parameters, such as leucopenia, neutropenia, and thrombocytopenia, independently of alterations in fetal hemoglobin production. Elevated counts of WBC in BERK mice may be explained by chronic inflammation presented in SCA, which can be exacerbated by CFHb and heme released during intravascular hemolysis. Interestingly, chronic HU treatment can decrease plasma free hemoglobin levels in BERK mice, indicating that HU may exert benefits effects on hemolytic inflammation.

39. DETERMINANTES GENÉTICOS E ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME

Rodrigues DOW[a,b,c,d,e], Sudário LC[c,d], Junior IOF[c,d], Pittella AMOL[e], Martins ML[a], Teixeira MTB[b], Ribeiro LC[b]

[a] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[c] *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[d] *Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Uberlândia, MG, Brasil*
[e] *Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil*

Introdução: A doença falciforme (DF) é a doença hereditária monogênica mais comum no Brasil, ocorrendo predominantemente entre afrodescendentes. O termo DF inclui anemia falciforme (AF) e condições patológicas em que o gene da hemoglobina S está associado a outras hemoglobinopatias hereditárias, tais como SC, S/beta^0 e S/beta$^+$ talassemia (S/b), e SD Punjab, entre outras. O acidente vascular encefálico (AVE) é uma das complicações mais graves da DF e é responsável por 20% da mortalidade entre os pacientes. De acordo com o Grupo Cooperativo de Estudo em DF, a incidência global do primeiro AVE foi de 0,08 eventos agudos/100 pacientes/ano em menores de 2 anos; 0,75 em pacientes entre 2 e 5 anos de idade; 0,55 entre 6 e 9 anos de idade; 0,30 entre 10 e 19 anos, e 0,45 entre 20 e 29 anos. Entre as DF, a incidência de acidentes vasculares cerebrais é de 0,61 para pacientes com Hb SS, 0,17 para Hb SC e 0,11 e para S/beta talassemia. **Objetivo:** Verificar fatores genéticos associados ao AVE em crianças com DF. **Métodos:** Coorte prospectiva de 110 crianças submetidas à triagem neonatal pelo Programa de Triagem Neonatal, entre 1998 e 2007, com o diagnóstico de DF, atendidas em serviço público regional de referência em hemoglobinopatias. As variáveis analisadas foram: tipo de hemoglobinopatia, sexo, coexistência da alfa talassemia (α-Tal), haplótipos do cluster da cadeia beta globina e AVE. A análise estatística final foi realizada com 66 crianças com AF, por meio do teste do Qui-quadrado, no programa SPSS®14.0. **Resultados:** Entre as crianças com DF, 60% eram portadoras de AF. A prevalência da coexistência com a α-Tal foi de 30,3%, e o haplótipo Bantu (CAR) foi identificado em 89,2%. A incidência de AVE foi significativamente maior nas crianças com AF (27,3% *versus* 2,3%; p = 0,001) e no sexo masculino (24,1% *versus* 9,6%; p = 0,044). A presença da α-Tal (p = 0,196) e do haplótipo CAR (p = 0,543), e fatores socioeconômicos não foram significativamente associados à ocorrência de AVE. **Discussão:** A complicação mais severa na AF é o AVE, sendo uma das principais causas de morte tanto em crianças quanto em adultos. Apesar de ter alta incidência, as causas e fatores que aumentariam o risco de AVE não são completamente conhecidos. Várias linhas de evidência sugerem que uma assinatura genética poderia influenciar o desenvolvimento de AVE, e o efeito combinado desses genes pode afetar a gravidade da DF. **Conclusão:** O AVE apresenta alta incidência em crianças com AF e em crianças do sexo masculino. Coexistência de α-Tal ou de haplótipos do *cluster* da beta-globina não apresentou associação significativa com AVE. A heterogeneticidade entre as populações previamente avaliadas e a não reprodutibilidade entre estudos indicam a necessidade de realização de novas pesquisas para verificar o papel desses fatores genéticos no AVE em crianças com DF. **Palavras-chave:** Anemia falciforme; Acidente vascular cerebral; Marcadores genéticos; α-Talassemia; Haplótipos.

40. REDS III DOENÇA FALCIFORME EQUIPE HEMOMINAS JUIZ DE FORA: INDICADORES DE DESEMPENHO NA FASE 2

Sudário LC[a,b], Junior IOF[a,b], Maciel BAR[a,b], Faria DD[b], Sana DEM[c], Crispim RR[d], Aguiar DR[e], Deus GMM[e], Rodrigues DOW[a,b,d,e]

[a] *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Uberlândia, MG, Brasil*
[c] *Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[d] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[e] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: O REDS III (*Recipient Epidemiology and Donor Evaluation Study*) é um estudo longitudinal multicêntrico em doença falciforme (DF), com o desenvolvimento de uma infraestrutura que possibilitará pesquisas futuras importantes para DF, sendo a maior coorte já realizada até o momento. O estudo é dividido em três fases: Recrutamento, Retorno 1 e Retorno 2. Cada centro investigador tem equipe própria, composta pelo coordenador de campo, assistentes de pesquisa e equipe de laboratório, que são responsáveis pela coleta e inserção dos dados no sistema http://data.ime.usp.br/REDSIII-sms/ (SMS). A gestão e supervisão de todas as atividades contidas no estudo é feita pelo coordenador. O REDS III busca melhorar a segurança das transfusões, reduzir a transmissão de patógenos e identificar complicações não infecciosas decorrentes da terapia transfusional. **Objetivo:** Verificar a execução e conclusão das tarefas definidas para o Retorno 1. **Metodologia:** A abordagem dos 275 pacientes elegíveis foi realizada por meio das tarefas de Retorno 1, que consistiam em inserir informações no sistema SMS com os dados de entrevista, estado de saúde, oximetria, dados antropométricos, mensuração de pressão arterial, questionário de qualidade de vida e assinatura do Termo de Consentimento de Biobanco. **Resultados:** O Retorno 1 foi iniciado em novembro de 2014 e concluído em novembro de 2015: 3 pacientes vieram a óbito após o recrutamento e 2 pacientes não retornaram para a entrevista e avaliação clínica. Foram coletados 269 Consentimentos para Biobanco, e realizadas 269 entrevistas, o que corresponde a 97,8% das tarefas previstas para o Retorno 1. Houve revisão dos prontuários e inserção de dados no Sistema Dynamic Interview Database – DIDB em 100% dos sujeitos da pesquisa. **Conclusão:** O engajamento e a interação da equipe foram fatores essenciais para o alcance das metas do Retorno 1. Os indicadores de desempenho do grupo HEMOMINAS Juiz de Fora atingiram patamar superior a 97% em todas as fases do estudo, nos prazos e intervalos estipulados, tornando-se um exemplo de trabalho em equipe que se consolida a cada dia com resultados eficazes e eficientes. **Financiamento:** NIH, FAPEMIG, HEMOMINAS.

41. DIFERENTES METODOLOGIAS DE CONTAGEM DE RETICULÓCITOS E SEU IMPACTO NA INTERPRETAÇÃO DE RESULTADOS

Bodack CDN, Syracuse SM, Souza RK, Moraes ACR

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

As anemias são definidas pela Organização Mundial da Saúde como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo das necessidades fisiológicas. Nas anemias hemolíticas, ocorrem estímulos à proliferação na medula óssea, que podem induzir a liberação acelerada de reticulócitos para a circulação sanguínea. A contagem de reticulócitos (CR), precursores dos eritrócitos encontrados no sangue periférico, é um método tradicional de avaliação da capacidade proliferativa da medula óssea quanto à série eritroide, e auxilia no diagnóstico e no acompanhamento de pacientes anêmicos. No entanto, existem diversas metodologias de CR, o que pode gerar resultados com interpretações divergentes entre si. Diante disso, o objetivo deste estudo foi verificar se a contagem relativa de reticulócitos (CRR), a contagem absoluta de reticulócitos (CAR), a contagem corrigida de reticulócitos (CCR) e o índice de produção de reticulócitos (IPR) proporcionam interpretações e classificações laboratoriais divergentes. Para tanto, foram analisados os resultados de contagem de hemácias, dosagem de hemoglobina, hematócrito, CRR e CAR de 23 indivíduos não anêmicos, clinicamente saudáveis, e de 121 portadores de anemia atendidos em um hospital universitário durante o período de janeiro de 2014 a março de 2015. A CCR foi calculada a partir da contagem relativa de reticulócitos e o hematócrito; já o IPR foi calculado a partir da CCR, e o índice de maturação em dias dos reticulócitos. Para a análise de concordância pelo teste de Kappa, os resultados foram classificados em normo/hipoproliferativos (resultados dentro ou abaixo dos valores de referência) e hiperproliferativos (resultados acima dos valores de referência). Todos os indivíduos clinicamente saudáveis foram classificados como normo/hipoproliferativos, independentemente da metodologia de CR. Entre os anêmicos, 71,9% foram classificados como hiperproliferativos pela CRR, 59,5% pela CCR, 51,2% pela CAR e 50,4% pelo IPR. Todos os métodos de contagem de reticulócitos mostraram concordância entre moderada e excelente ($p \leq 0,05$), sendo que a melhor concordância foi entre a CAR e o IPR (Coeficiente de Kappa = 0,851). A CAR, a CRR e o IPR representam diferentes aspectos do controle eritropoiético. A CAR reflete a taxa de produção de eritrócitos, balanceada pela maturação, enquanto a CRR representa o equilíbrio entre a produção de eritrócitos e a sua taxa de destruição. O IPR reflete a eritropoiese em indivíduos gravemente anêmicos que tenham reticulócitos com maior tempo de circulação na corrente sanguínea. Apesar disso, os resultados obtidos mostram que as diferentes metodologias de CR são concordantes. Trabalhos evidenciaram que algumas metodologias de CR são melhores para o diagnóstico e acompanhamento de alguns tipos de anemia do que outras. Um estudo mostrou que, em pacientes com prótese cardíaca defeituosa que apresentavam anemia por hemólise contínua ou supressão da eritropoiese, o IPR classificou de maneira mais adequada a real situação eritropoiética desses indivíduos do que o CAR e o CRR. Ao fim do presente trabalho, pôde-se verificar que os resultados gerados por cada metodologia de CR são comparáveis. Portanto, a escolha de qual parâmetro reticulocitário será avaliado na clínica deve respeitar os motivos clínicos da solicitação dos exames.

42. KLOTHO GENE POLYMORPHISMS AND THEIR ASSOCIATION WITH CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH SICKLE CELL ANEMIA

Batista JVGF[a,b], Pereira-Martins DA[a,b], Falcão DA[a,b], Domingos IF[a,b], Callado FMRA[b], Peres JC[b], Araújo AS[b], Lucena-Araujo AR[a,b], Bezerra MA[a,b]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil*

Introduction: Sickle cell anemia (SCA) is the most common genetic disease worldwide. Although patients with SCA present the same genotype, the clinical course may significantly vary among patients. Evidence suggests that such heterogeneity occurs due to environmental, social, and genetic factors. Therefore, several studies have aimed to identify molecular markers that might explain the different clinical courses of patients with SCA. An important gene to be evaluated in these patients is *KLOTHO* (*KL*). This gene encodes for a transmembrane and secreted proteins involved in many important processes in vascular homeostasis, such as suppression of adhesion molecules, nitric oxide production, and attenuation of oxidative stress. These points are important in the pathophysiology of SCA, justifying the importance of studying *KL* on these patients. **Objectives:** The aim of this study was to investigate the clinical impact of two tag single nucleotide polymorphisms (tag-SNPs) (rs211239, A>G and rs685417, G>A) in *KL* gene of the 714 patients with SCA followed in a single reference center in the Northeast of Brazil. **Methods:** Patients with SCA were divided into two groups: cases (presenting osteonecrosis, priapism, leg ulcers, stroke, and/or acute chest syndrome) and controls (patients older than 18 years without occurrence of such events). The entire cohort was genotyped by PCR-RFLP (for rs211239) and real time-PCR (for rs685417). **Results:** The polymorphism rs211239 (A>G) was not associated with clinical complications evaluated. In contrast, for the polymorphism rs685417, the heterozygous genotype (GA) was significantly associated with the occurrence of leg ulcers ($p = 0.006$), osteonecrosis ($p = 0.036$), and priapism ($p = 0.048$). Additionally, individuals with this genotype showed that development of leg ulcers ($p = 0.018$) and osteonecrosis ($p = 0.006$) occurred in lower time intervals when compared to homozygous individuals (for osteonecrosis, the GA patients had a median age of 31 years of development and GG+AA, 44; for leg ulcers, the GA patients had a median age of 26 years of development, while homozygotes, 34 years). **Conclusion:** These results suggest that polymorphism rs685417 (G>A) seems to be associated with increased susceptibility to clinical manifestations in patients with SCA. Functional studies are necessary to assess whether it is interfering in the final product of gene expression.

43. HEMOGLOBINOPATIAS E A NÃO ADESÃO AO TESTE DO PEZINHO NO HEMOCENTRO REGIONAL DE JUIZ DE FORA

Júnior IOF[a], Mendes RS[b], Paula NCS[b], Rodrigues DOW[b], Teodoro GB[b]

[a] *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A Fundação HEMOMINAS é referência para o diagnóstico e tratamento de pacientes com hemoglobinopatias em Minas Gerais. Essas patologias são de evolução crônica e podem acarretar sequelas físicas, portanto o atendimento requer uma equipe multiprofissional. Minas Gerais é o estado pioneiro na implantação de um programa de diagnóstico neonatal para hemoglobinopatias, por meio do teste do pezinho. O teste é feito por meio da análise do sangue coletado em punção calcânea. Os exames e diagnóstico são realizados pelo Núcleo de Pesquisa em Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da UFMG (NUPAD) desde março de 1998, e mostram uma grande incidência da doença falciforme em Minas Gerais. O recém-nascido, quando identificado com hemoglobinopatia, é encaminhado para consulta em uma unidade da Fundação HEMOMINAS. **Objetivo:** Conhecer/identificar as causas que levaram as famílias a não fazerem o exame quando do nascimento do(a) filho(a). **Metodologia:** No ano de 2015, quantificamos 602 pacientes acompanhados pelo Hemocentro Regional de Juiz de Fora com hemoglobinopatia. Destes, identificamos que 29 pacientes, na faixa etária de 1 a 17 anos, não participam do Programa de Triagem Neonatal por meio do NUPAD. Este dado nos levou a pensar que estes 29 pacientes não teriam feito o teste do pezinho, fator motivador do estudo. **Resultado:** A partir da identificação das causas que levaram à não adesão ao teste do pezinho, quando do nascimento do(a) filho(a), pelas famílias que tiveram seus filhos identificados tardiamente com a doença falciforme, poderemos sugerir estratégias junto às Secretarias Municipais de Saúde objetivando a expansão da cobertura do Programa de Triagem Neonatal. **Conclusão:** Por tratar-se de doença crônica e multissistêmica, com registros históricos de elevada morbimortalidade ainda na infância, a intervenção precoce leva a uma melhora na qualidade de vida. O diagnóstico neonatal é de extrema importância no tratamento das hemoglobinopatias. Assim, a Triagem Neonatal (teste do pezinho) é uma estratégia de saúde pública que visa à prevenção, possibilitando o tratamento/intervenção precoces, prevenindo e reduzindo a morbimortalidade. Estudos que viabilizem a melhoria para o tratamento das hemoglobinopatias são importantes, de maneira que possibilitem ao paciente melhor qualidade de vida e, sobretudo, a garantia de sua integridade física e emocional.

44. CARTILHA: O QUE VOCÊ PRECISA SABER SOBRE HIDROXIUREIA

Ferreira AA[a], Junior IOF[b], Paula NCS[a], Mendes RS[a], Rodrigues DOW[a], Teodoro GB[a]

[a] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A Fundação HEMOMINAS é referência para o diagnóstico e tratamento de pacientes portadores de hemoglobinopatias (doenças genéticas do sangue com alteração na hemoglobina – a mais comum é a doença falciforme) no estado de Minas Gerais. Em decorrência de tais patologias serem de evolução crônica e das sequelas físicas/emocionais/sociais que podem acarretar, o atendimento requer uma equipe multiprofissional (hematologista, clínico geral, assistente social, psicólogo, pedagogo, enfermeira, dentista, farmacêutica, entre outros). A partir da década de 1980, médicos hematologistas começaram a indicar o remédio hidroxiureia (HU) para pacientes com doença falciforme. Vários estudos em adultos vêm demonstrando a eficácia do uso de tal medicação, cujo efeito principal é a elevação dos níveis de hemoglobina fetal (HbF), com resultados até agora animadores. Contudo, o protocolo do Ministério da Saúde torna obrigatório que o paciente ou seu responsável legal formalize a aceitação do tratamento à base desta medicação por meio de assinatura do Termo de Consentimento. Por meio deste, o paciente afirma concordar com a utilização de hidroxiureia, bem como ter sido claramente informado das indicações, contraindicações e principais efeitos colaterais e riscos relacionados ao uso do medicamento. Constam neste documento alguns efeitos colaterais que mais angustiam o paciente, tais como queda de cabelos, câncer de pele e leucemia. E é para refletir sobre estas informações que se faz necessária a troca de experiências com pessoas que tenham uma vivência maior no uso da medicação. A partir desta constatação, foi montada uma cartilha orientando os pacientes e familiares sobre todo o processo de aquisição do medicamento, contando, ainda, com os depoimentos de vários pacientes e familiares; depoimentos de pessoas que utilizam o medicamento há mais tempo e podem contribuir para o esclarecimento de dúvidas advindas do uso da medicação. **Objetivo:** Propiciar um espaço onde os pacientes com doença falciforme possam refletir sobre o uso ou não do hidroxiureia, a partir da distribuição da cartilha "O que você precisa saber sobre Hidroxiureia". **Metodologia:** Paciente orientado pelo médico hematologista a utilizar o remédio é encaminhado para o setor de psicologia/serviço social. A cartilha é distribuída, e uma leitura conjunta é feita com o paciente e seus familiares, possibilitando uma reflexão a partir do conteúdo da mesma. **Resultados:** A partir da troca de experiências/informações oferecidas pela cartilha, os pacientes conseguirão decidir pela utilização ou não da medicação de maneira mais consciente, com mais critérios e detalhes, sendo agentes corresponsáveis pelo seu tratamento. **Conclusão:** A prática dos profissionais de saúde requer uma postura ética na condução de suas ações. Assim, não cabe a estes profissionais induzir qualquer comportamento, mas sim possibilitar um espaço reflexivo, responsável e consciente na tomada de decisões por parte dos pacientes quanto ao seu tratamento. O paciente deve se apropriar de seu tratamento/doença, sendo corresponsável pelo mesmo. Ao psicólogo e ao assistente social cabe intermediar este encontro, ou seja, intervir de

modo que os desencontros e a angústia gerada pela indicação de tal medicamento sejam minimizados.

45. RELAÇÃO DOS POLIMORFISMOS 844INS68 (CBS) E 677C > T (MTHFR) COM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E ÚLCERA DE MEMBROS INFERIORES EM PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME

Sybuia LS[a], Okumura JV[a], Belini-Junior E[a], Torres LS[a], Nascimento PPD[a], Salvarani M[a], Silva DGH[a], Chaves NA[a], Lobo CLC[b], Bonini-Domingos CR[a]

[a] *Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas (LHGDH), Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*

[b] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução: Anemia falciforme (AF) é a forma mais grave de doença falciforme (DF), um grupo de anemias hereditárias que atingem até 4% da população brasileira. A AF é caracterizada pela presença de Hb S em homozigose, que ocorre pela substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina na posição seis da cadeia da betaglobina. A polimerização da Hb S causa alterações físico-químicas e estruturais nos eritrócitos, levando à anemia hemolítica crônica e a eventos vaso-oclusivos recorrentes. Algumas manifestações clínicas ocorrem ou são agravadas pela vaso-oclusão, como é o caso da úlcera e do acidente vascular encefálico (AVE). A úlcera de membros inferiores em pessoas com AF é uma condição dolorosa, debilitante e persistente. O AVE é uma síndrome neurológica aguda, secundária, que resulta em sintomas neurológicos. Alguns polimorfismos de coagulação podem agravar a fisiopatologia da AF, doença que apresenta ativação da coagulação sanguínea e do sistema fibrinolítico. A inserção de 68 pb na posição 844 do gene da *CBS* e a substituição de citosina (C) por timina (T) na posição 677 do gene *MTHFR* podem aumentar os níveis de homocisteína, levando a uma hiper-homocisteinemia, sendo um fator de risco para tromboses arteriais e venosas e doenças vasculares prematuras. **Objetivo:** Verificar a influência dos polimorfismos (*CBS*) – 844ins68 e (*MTHFR*) – C677T na ocorrência de úlcera de membros inferiores e AVE em pessoas com AF. **Material e métodos:** Foram analisadas amostras de sangue periférico, colhidas em tubos contendo EDTA, de 452 pessoas com AF em tratamento no HEMORIO. Os testes realizados para a confirmação da presença da AF foram resistência osmótica, eletroforese em pH alcalino (pH 8,6), eletroforese em pH ácido (pH 6,2), cromatografia líquida de alta performance (HPLC) e genotipagem para a Hb S por PCR-RFLP (*Dde*I), para *CBS* (844ins68) por PCR e *MTHFR* (C677T) por PCR-RFLP (*Hinf*I). A associação entre as variáveis foi testada por odds ratio ($p < 0,05$). **Resultados e discussão:** A taxa de presença de ao menos um alelo mutante (T) do gene *MTHFR* foi de 120 (26,6%) indivíduos, sendo 13 (2,9%) deles homozigotos. A inserção de 68 pb (Ins+) no gene da *CBS* foi apresentada em 139 (26,5%) indivíduos, 15 (3,3%) pessoas homozigotas. Dos 452 indivíduos estudados, a úlcera de membros inferiores foi relatada em 32 (7,0%) pacientes com pelo menos um alelo Ins+ para *CBS* (OR = 0,86; p = 0,63), enquanto foi presente em 27 (5,9%) indivíduos com ao menos um alelo (T) do polimorfismo no gene *MTHFR* (OR = 0,88 p = 0,7). Do grupo estudado, o AVE foi relatado em 24 (5,3%) pessoas que apresentam o alelo Ins+ no gene da *CBS* em heterozigose ou homozigose (OR = 0,81; p = 0,5) e em 21 (4,6%) indivíduos com o alelo T em heterozigose ou homozigose no gene da *MTHFR* (OR = 0,73; p = 0,29). **Conclusão:** De acordo com a análise estatística realizada, o alelo Ins- ou Ins+ para *CBS* e o alelo C ou T para o *MTHFR* não apresentaram nenhuma relação com as manifestações clínicas analisadas.

46. POLIMORFISMOS DA CBS E PAI-1 COMO MODULADORES DO PERFIL DE GRAVIDADE CLÍNICA NA DOENÇA FALCIFORME

Okumura JV[a], Belini-Junior E[a], Silva DGH[a], Torres LS[a], Salvarani M[a], Nascimento PP[a], Sybuia LS[a], Chaves NA[a], Lobo CLC[b], Bonini-Domingos CR[a]

[a] *Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*

[b] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução: A gravidade clínica na doença falciforme (DF) varia entre os indivíduos por conta de vários fatores, sendo o principal deles os genótipos que caracterizam a DF. O mais grave é a presença da Hb S em homozigose (anemia falciforme – AF), que caracteriza hemólise acentuada e uma vasoatividade prejudicada, podendo levar à morte do indivíduo. Acredita-se que outros fatores genéticos possam modular a fisiopatologia da DF e, consequentemente, sua gravidade clínica, como, por exemplo, os polimorfismos ligados à coagulação. No presente estudo, investigamos a inserção de 68 pb no gene da cistationina beta-sintetase (*CBS*) e o 4G/5G na região promotora do gene do inibidor do ativador do plasminogênio tipo-1 (-675 pb *PAI1*) em pessoas com DF, a fim de verificar se estes fatores genéticos, junto com os genótipos da DF, influenciam no perfil de gravidade clínica. **Casuística:** Fizeram parte do estudo 462 indivíduos com DF provenientes do HEMORIO com idade entre 5 e 65 anos (mediana de 20 anos), sendo 249 do sexo feminino e 213 do masculino. Desses, 404 (87,5%) tinham genótipo SS; 53 (11,5%) SC, e cinco (1,0%) com genótipo SD. **Métodos:** Todos os indivíduos passaram pelos testes básicos de triagem para diagnóstico de hemoglobinopatias (eletroforese em pH alcalino e ácido; análise da morfologia eritrocitária a fresco; quantificações das hemoglobinas por HPLC – Trinity Biotech) e a confirmação do genótipo da DF por PCR-RFLP. O polimorfismo 844ins68 da *CBS* foi investigado por PCR, e o 4G/5G do *PAI1* por PCR-RFLP (*Bse*I I). Para a classificação da gravidade clínica, utilizamos a ferramenta online *"Sickle Cell Disease Severity Calculator"* (disponível em: http://www.bu.edu/sicklecell/downloads/Projects), na qual o escore de 0 a 0,399 foi considerado leve; 0,400 a 0,599, moderado; e 0,600 a 1,0, grave. As análises estatísticas foram realizadas no programa STATISTICA 8.0. O teste utilizado foi o *General Linear Models*, comparando o efeito do genótipo da DF, dos polimorfismos da *CBS* e *PAI1* na gravidade clínica dos pacientes, com ajuste para o uso de HU, idade e gênero, seguido do teste de *post-hoc* Tukey-Kramer. Os dados são apresentados em média ± desvio-padrão, com $p < 0,05$ considerado significativo. **Resultados e discussão:** O valor médio de gravidade observado para os indivíduos SS foi de 0,49 ± 0,22; para SC 0,40 ± 0,23, e SD 0,36 ± 0,18, sendo mais elevado nas pessoas com SS do que SC (p = 0,006), como esperado. Quanto às análises de interação com os polimorfismos de coagulação, o escore de gravidade foi mais elevado nas pessoas com genótipo SS e Ins-/Ins- (0,50 ± 0,22) do que nas pessoas com SC e Ins-/Ins- do gene da *CBS* (0,40 ± 0,22) (p = 0,008). Com isso, podemos sugerir que a ausência da inserção de 68 pb no gene da *CBS* em indivíduos com AF pode contribuir para o aumento da gravidade clínica. Os alelos Ins+ para *CBS* e 4G para *PAI1* não apresentaram nenhuma relação com a gravidade clínica na DF. **Conclusão:** A gravidade clínica na DF é modulada principalmente pelo genótipo da doença, tendo o SS o escore de gravidade mais elevado. A ausência da inserção de 68 pb no gene da *CBS* contribuiu para a gravidade clínica nas pessoas com AF.

47. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE POR CRIOAGLUTININAS EM PACIENTE COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: RELATO DE CASO

Xavier JTL, Lopes JMDS, Mattos BDPG, Maia LG, Barros ATL, Carvalho GM, Filho SMF

Hospital Getúlio Vargas, Recife, PE, Brasil

Introdução: Anemia é uma manifestação comum em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) e pode ser causada por diversos mecanismos, tais como inflamação, hiperesplenismo, hemólise, insuficiência renal e ferropenia, entre outros. A anemia hemolítica autoimune pode se apresentar em até 10% dos pacientes com LES. **Materiais e métodos:** Descrição de caso ocorrido no Hospital Getúlio Vargas, Recife, no ano de 2015. **Relato de caso:** Paciente, 24 anos, com diagnóstico de LES estabelecido há 4 anos, sendo preenchidos os critérios: artrite, serosite, anemia hemolítica e FAN. Em uso de prednisona para controle da doença. Iniciada pulsoterapia com ciclofosfamida por quadro corticorrefratário, já que paciente apresentou hepatite relacionada à tentativa anterior de imunossupressão com azatioprina. Paciente readmitida após 4º ciclo de pulsoterapia em vigência de anemia hemolítica e *coombs* direto positivo, com painel de autoanticorpos e complemento completamente preenchidos, além da evidência de crioaglutininas em esfregaços de sangue periférico. Ajustada a dose de prednisona para 1 mg/kg/dia e realizada pulsoterapia com dexametasona para controle do quadro hematológico; entretanto, paciente apresentou piora do quadro hemolítico, com Hb

2,4. Iniciado, então, tratamento com rituximabe 375 mg/m² IV por 4 semanas, com ampla resposta clínico-laboratorial e níveis hematimétricos mantidos acima de 12 g/dL após um ano da terapia. **Discussão:** A anemia hemolítica autoimune é caracterizada por níveis elevados de reticulócitos, DHL e bilirrubina indireta e níveis baixos de haptoglobina, e pode ser encontrada em até 10% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Quase sempre mediada por IgG, chamada quente, acontece muito raramente mediada por crioaglutininas (IgM). Cerca de 75-96% dos pacientes respondem à corticoterapia com prednisona 1 mg/kg/dia; se não houver resposta, pode ser realizada pulsoterapia com metilprednisolona, azatioprina, ciclofosfamida ou esplenectomia. A anemia hemolítica autoimune refratária pode ser tratada com imunoglobulina, micofenolato mofetil ou rituximabe. Em casos de anemia hemolítica autoimune por crioaglutininas, entretanto, há pouca resposta ao tratamento com corticoides, sendo o rituximabe a primeira opção nesses casos, com taxa de resposta de 85% em estudos prévios. **Conclusão:** Neste relato de caso, a anemia hemolítica autoimune por crioaglutininas secundária ao lúpus, evento raro encontrado na doença, apresentou boa resposta ao tratamento com rituximabe, apresentando remissão clínico-laboratorial sustentada.

48. PERFIL HEMOLÍTICO E INFLAMATÓRIO DA ANEMIA FALCIFORME, ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA E HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

Fabris FCZ[a], Leonardo FC[a], Cancado RD[b], Fertrin KY[a], Saad STO[a], Costa FF[a], Conran N[a], Almeida CB[a]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: Hemoglobina (Hb) e heme liberados no plasma em decorrência da hemólise intravascular (HI) resultam em inflamação. Na anemia falciforme (AF), na esferocitose hereditária (EH) e na hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) podem ocorrer frequentes eventos hemolíticos, tornando importante a compreensão destes e suas consequências. **Objetivo:** Comparar o perfil hemolítico e inflamatório de pacientes com AF, AF em uso de hidroxiuraia (AFHU), EH, EH esplenectomizados (EHS) e HPN, por meio da quantificação dos marcadores hemolíticos e inflamatórios. **Métodos:** Foi utilizado sangue total de indivíduos saudáveis (CON) e pacientes do Centro de Hematologia e Hemoterapia da Unicamp para quantificar os níveis de Hb livre (HbL), heme, fator de necrose tumoral (TNF-α), haptoglobina (Hp) e hemopexina (Hpx) por ensaio colorimétrico ou ELISA, e níveis de bilirrubina indireta (BI) e lactato desidrogenase (LDH) pelo método colorimétrico em sistema de automação modular. **Resultados:** Foram encontrados níveis elevados de BI nos grupos AF, AFHU e EH em comparação com CON (2,1 ± 3,8; 1,4 ± 3,2; 1,9 ± 3,0; 0,3 ± 0,4 mg/dL, resp, $p < 0,01$ $N \leq 10$). AF e AFHU apresentaram aumento de heme comparado ao CON (57,8 ± 68,0; 46,1 ± 91,4; 22,42 ± 6,0 uM, resp, $p < 0,01$ $N \leq 10$). Dados semelhantes foram encontrados nos níveis de HbL (dados não apresentados). Níveis de Hp estavam diminuídos nos grupos AF, AFHU, EH e HPN em comparação com CON (2,0 ± 2,8; 1,9 ± 2,7; 37,7 ± 199,4; 12,3 ± 103,2; 142,9 ± 325, 1 mg/dL, resp, $p < 0,01$ $N \leq 10$). Surpreendentemente, foram encontrados níveis reduzidos de Hpx no grupo EHS comparado ao CON (2,1 ± 2,8; 12,6 ± 13,7 mg/dL, resp, $p < 0,01$ $N \leq 10$). AF e HPN apresentaram níveis elevados de LDH comparados ao CON (409 ± 800; 1195 ± 2600; 130 ± 195 U/L; resp, $p < 0,01$ $N \leq 11$). Além disso, foram encontrados níveis elevados de TNF-α nos grupos AF, AFHU, EH e EHS comparados ao CON (1,8 ± 3,4; 1,8 ± 2,6; 1,3 ± 1,6; 1,4 ± 2,9; 0,9 ± 1,2 pg/mL; resp, $p < 0,05$ $N \leq 11$). **Discussão:** Os altos níveis de HbL, heme, LDH, BI e TNF-α e a diminuição de Hp observados nos grupos AF e AFHU apoiam a hipótese de HI grave, que contribui para a inflamação presente na AF. Pacientes EH apresentaram níveis elevados de BI e TNF-α; entretanto, não foi observado aumento significativo de HbL, heme e LDH, sugerindo que nesta patologia ocorre hemólise, principalmente extravascular (HE). Curiosamente, os resultados mostraram um papel importante da esplenectomia, uma vez que pacientes EHS não apresentaram níveis elevados de BI, mantiveram níveis elevados de TNF-α e apresentaram valores reduzidos de Hpx. Diante disso, pode-se sugerir que a inflamação nesses pacientes não tenha uma relação direta com o processo hemolítico e, embora a esplenectomia possa colaborar com a redução da HE na EH, existem particularidades, ainda pouco exploradas, na neutralização do heme e HbL liberados durante a HI. Com relação à HPN, encontramos níveis elevados de LDH e intermediários dos demais marcadores, sugerindo que nesta patologia ocorre uma hemólise mais branda. Além disso, não é possível afirmar que o valor de LDH encontrado é decorrente de HI, pois os pacientes exibiram complicações que podem ter influenciado o aumento dos níveis deste marcador. **Conclusão:** Neste estudo, encontramos indícios de que o heme, HbL e Hp podem ser excelentes marcadores de HI, enquanto LDH e BI devem estar associados a outros marcadores para um correto diagnóstico da hemólise.

49. AVALIAÇÃO DA ADESÃO DE PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME ENTRE 2013 E 2015

Queiroz AMM[a], Carvalho EMMS[a], Nascimento EMD[b]

[a] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa de Engenharia (COPPE), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução: A doença falciforme (DF) é uma doença de caráter hereditário, ancestral e étnico, com elevada incidência em nosso meio. Em consequência da cronicidade, a pessoa com DF requer atenção constante e estímulo à adesão sistemática ao tratamento, o que necessita de um programa de educação em saúde eficiente e abrangente. Neste sentido, as pessoas com DF dispõem do direito de receber informação para sua rotina de vida e cuidados para não agravamento da doença. Na educação aos pacientes portadores de anemias crônicas, como as anemias hemolíticas, é vital que os mesmos participem ativamente em seu tratamento, favorecendo a adaptação à doença, evitando complicações e seguindo a terapia prescrita. **Objetivo:** Avaliar a adesão das pessoas com DF em uso de hidroxiureia e quelante de ferro em 2013 e 2015. **Metodologia:** Estudo de coorte prospectivo, com dois cortes nos anos de 2013 e 2015, realizado em um instituto estadual de referência em hematologia e hemoterapia, no Rio de Janeiro. Participaram deste estudo 208 pessoas com DF (101 em 2013, sendo que 85 responderam aos questionários de hidroxiureia e 26 aos de quelante de ferro; 107 em 2015, sendo 66 questionários de hidroxiureia e 41 de quelante de ferro), matriculadas na referida unidade, em uso de hidroxiureia e quelante de ferro, acima de 16 anos, de ambos os sexos. Os dados foram coletados de abril a maio de 2015, por meio de questionários, sendo utilizados dois questionários de adesão. De posse dos dados da análise das respostas, os mesmos foram submetidos à análise gráfica com uso de *box plot*; em alguns casos, foi aplicado o teste de Wilcoxon, utilizado para a análise da diferença da mediana entre o ano de 2013 e o ano de 2015. Os dados do trabalho estão vinculados a uma pesquisa anterior sobre a Avaliação da Adesão de Pessoas com DF, CEP nº171/09. **Resultados:** Duzentas e oito pessoas com DF que responderam aos questionários, após análise estatística (teste Wilcoxon), não demonstraram diferenças entre 2013 e 2015 na resposta quanto ao tempo de uso da hidroxiureia e do quelante de ferro, ficando com uma média de 1 ano. Nas respostas em relação à qualidade de vida, quando foi solicitado ao paciente que desse uma nota de 1 a 10, também não houve diferença estatística entre os anos de 2013 e 2015. Em outra pergunta, em relação a quantas vezes por semana ocorreu o esquecimento do uso do quelante em 2013, 23% dos pacientes nunca esqueceram; em 2015, o percentual foi de 24%, sem melhora significativa desta população. Em relação ao uso da hidroxiureia, sobre esquecimento do uso, em 2013, 32% relataram que nunca esqueceram; em 2015, a mesma resposta apresentou um aumento de 32%. Na avaliação dos motivos de esquecimento, no questionário do uso quelante de ferro, 31% não responderam, 85% alegaram cansaço, 23% distração, 4% o trabalho, 4% viagem, e 8% outros motivos. Em 2013, temos 23% que não apresentaram nenhum motivo para o esquecimento, tomando a medicação adequadamente; em 2015, temos 32% nesta situação, demonstrando 10% de melhora na aderência. Não há diferença significativa quanto ao esquecimento do uso do quelante ($p = 0,5116$). **Conclusão:** Apesar de todos os benefícios já conhecidos da terapia na DF, o esquecimento quer dizer uma não aderência e uma não efetividade do tratamento proposto, o que se torna um desafio para a equipe. Conhecer os motivos de não adesão e elaborar uma estratégia é fundamental para a adesão ao tratamento.

50. FREQUÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DA ENZIMA GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE, CAUSADA PELA MUTAÇÃO A-202, NA REGIÃO NOROESTE DO ESTADO DE SÃO PAULO

Orlandini LC[a], Ondei LS[b], Machado RLD[c], Bonini-Domingos CR[a]

[a] *Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas, Universidade Estadual de Goiás (UEG), Goiânia, GO, Brasil*
[c] *Instituto Evandro Chagas (IEC), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Ministério da Saúde (MS), Belém, PA, Brasil*

A deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), uma das enzimopatias mais comuns no mundo, torna os eritrócitos mais vulneráveis aos efeitos nocivos de agentes oxidantes. O diagnóstico é importante para alertar os portadores sobre os riscos de crises hemolíticas. No Brasil, por conta da miscigenação da população, a deficiência tem alta incidência. Assim, este estudo objetivou avaliar a frequência da mutação A-202 da enzima G6PD na população da região Noroeste do estado de São Paulo. Foram avaliadas amostras de sangue periférico, com consentimento, de 544 indivíduos: 346 (63,60%) homens e 198 (36,40%) mulheres, de 16 e 65 anos. Entre eles, 382 (70,22%) eram caucasoides, 74 (13,60%) afro-descendentes e 88 (16,18%) de outras etnias. A triagem da deficiência de G6PD foi feita pelo método qualitativo de Brewer, e a atividade da G6PD foi determinada para os casos positivos na triagem utilizando o método de Beutler. Em seguida, o DNA genômico das amostras foi extraído pelo método do fenol-clorofórmio, e a pesquisa da mutação A-202 (G > A) realizada por PCR-RFLP (*NIa III*). Das 544 amostras, 20 (3,68%) foram positivas para o teste de Brewer – 6 do sexo feminino e 14 do sexo masculino; 37 (6,80%) apresentaram resultados duvidosos. Todas essas 57 amostras foram submetidas ao teste de Beutler, confirmando-se a deficiência em 27. A frequência da deficiência de G6PD foi igual a 4,96% e, retirando 6 indivíduos aparentados, a frequência foi de 3,86%. Considerando apenas indivíduos do sexo masculino, foram encontradas 14 amostras com deficiência de G6PD, o que corresponde a 4,59%. A mutação A-202 foi encontrada em 22 das 27 amostras, correspondendo a 81,48% do grupo com deficiência de G6PD e a 4,04% da casuística. Foi verificada a presença da mutação em uma amostra do sexo feminino. O rastreamento da deficiência de G6PD, realizado em indivíduos saudáveis, é de grande importância, pois permite alertar os portadores sobre a suscetibilidade à crise hemolítica, já que a deficiência é assintomática e a crise hemolítica, em geral, é desencadeada por fatores externos. Nas amostras que apresentaram resultado positivo no teste de Brewer, a deficiência de G6PD foi confirmada em 100% delas quando a enzima foi quantificada pelo método de Beutler. Porém, nas amostras com resultado duvidoso, 20% confirmaram a alteração, demonstrando a necessidade da realização de metodologias complementares. A frequência da deficiência de G6PD de 3,86% descrita foi superior à de 2,38% para a região Noroeste do estado de São Paulo descrita em outro estudo. Em Rondônia, a frequência estimada foi de 3,3%. Outro trabalho, utilizando metodologias específicas, mostrou, para a região Sul, frequência de 1,4% para a deficiência total e de 6,4% para a deficiência parcial de G6PD. A maioria das amostras com deficiência (81,48%) apresentou a mutação A-202 (G>A), variante de origem africana, clinicamente benigna e frequente no Brasil. Assim, a alta frequência da deficiência de G6PD na população analisada reforça a importância da investigação para melhorar a qualidade do sangue a ser transfundido, bem como da orientação dos portadores para melhor qualidade de vida. Ademais, considerando a baixa especificidade dos testes e a característica miscigenada da população brasileira, a confirmação laboratorial é necessária por uso combinado de metodologias.

51. ANEMIA HEMOLÍTICA MICROANGIOPÁTICA NA GRAVIDEZ: RELATO DE CASO E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Moura MGM[a], Quaresma PRL[a], Bokel JPB[a], Medeiros J[a], Maioli MCP[a,b]

[a] *Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução: As anemias hemolíticas microangiopáticas (AHMA) se distinguem pela presença de hemólise associada a trombocitopenia e comprometimento orgânico. A hemólise é causada pela presença de microtrombos nos capilares, sendo caracterizada pela presença de esquizócitos no sangue periférico (SP), LDH e bilirrubina indireta aumentada e haptoglobina reduzida. Apesar de ser incomum na gravidez (> 0,6 a 1%), pode ter graves consequências para a mãe e o recém-nascido (RN) se não forem identificadas e tratadas a tempo. As AHMAs que incluem PTT, SHU, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP têm um diagnóstico muitas vezes difícil, por conta da superposição observada na apresentação clínica. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente com AHMA associada à gravidez. **Metodologia:** Revisão de prontuário com coleta de dados clínicos e laboratoriais. **Apresentação do caso:** Gestante primípara, de 22 anos, previamente hígida, com pré-natal sem anormalidades, admitida no Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ na 39ª semana de gravidez, apresentando anemia (7,7 g/dL) e plaquetopenia (20.000/mm^3), sem outros comemorativos. Foi diagnosticada como PTI, e iniciado corticosteroide. Após 24 horas de internação, entrou espontaneamente em trabalho de parto, sendo realizada cesariana, com prévia transfusão de hemácias e plaquetas. O RN era normal e sem anormalidades. No puerpério imediato, evoluiu com hipertensão arterial, proteinúria, elevação da LDH e do ácido úrico, assim como agravamento da anemia, febre e piora da função renal. A hematoscopia revelou a presença de inúmeros esquizócitos e policromatofilia, sugerindo o diagnóstico de AHMA. Foi medicada com esquema antibiótico, anti-hipertensivos e transfusão de hemácias, e iniciada transfusão de plasma. Após cerca de 10 dias, obteve normalização dos índices hematimétricos e dos demais exames bioquímicos, com redução acentuada do número de esquizócitos no SP. O plasma foi suspenso, e a paciente recebeu alta, normotensa e clinicamente sem sequelas. **Discussão:** Sabemos que a trombocitopenia ocorre em cerca de 10% das gestantes, como consequência de doenças que podem ser ou não relacionadas à gravidez. A trombocitopenia gestacional ocorre, em geral, no último trimestre e tem um comportamento clínico benigno, ao contrário da PTI, que se manifesta nos dois primeiros trimestres, podendo ser sintomática, com trombocitopenia mais severa, necessitando tratamento com corticosteroides e/ou gamaglobulina. Nas AHMAs, as alterações observadas no SP são comuns a todas as doenças; assim, as manifestações clínicas e laboratoriais são importantes para o diagnóstico diferencial entre elas. A ausência de comprometimento das enzimas hepáticas e de deficiência de ADAMTS13 nos autorizou a afastar a síndrome HELLP e PTT, respectivamente. A presença de hipertensão arterial, albuminúria, hiperuricemia e comprometimento da função renal sugeria fortemente o diagnóstico de pré-eclâmpsia, que acomete 6% de todas as primigestas com idade inferior a 30 anos, em geral no último trimestre da gravidez. Entretanto, a persistência dos sintomas após o parto e a melhora após o início da terapia com plasma não nos permitiram afastar SHU. **Conclusão:** Este caso ilustra bem as dificuldades diagnósticas e a possibilidade de superposição dos sinais clínicos e laboratoriais, como mencionado, e chama a atenção para o cuidado que devemos ter ao avaliarmos gestantes com trombocitopenia.

52. BENEFÍCIO HEMATOLÓGICO DE PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME TRATADOS COM HIDROXIUREIA

Boy KA[a,b], Viana PCS[a], Muniz JDS[a], Souza CA[a], Santos APP[c], Rodrigues CV[a,b], Silva PSA[a,b]

[a] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Governador Valadares, MG, Brasil*
[b] *Programa Multicêntrico de Bioquímica e Biologia Molecular (PMBqBM), Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[c] *Hemocentro de Governador Valadares, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Governador Valadares, MG, Brasil*

Objetivo: A doença falciforme (DF) é um grave problema de saúde pública, com grande impacto na morbimortalidade da população acometida. O quadro mais importante é a homozigose para o gene da hemoglobina S - HbS (SS), que leva a uma anemia hemolítica crônica com eventos clínicos potencialmente letais que caracterizam a anemia falciforme (AF) e revelam maior gravidade clínica e hematológica. Atualmente, a hidroxiureia (HU) constitui um dos principais agentes farmacológicos utilizados no manejo dos indivíduos com AF, e sua eficácia é atribuída à capacidade de estimular a produção de hemoglobina fetal (HbF) e diminuir a concentração de HbS, com isso reduzindo as intercorrências manifestadas. O presente estudo tem por objetivo avaliar outros parâmetros hematológicos, como a taxa de hemoglobina total (Hb), o valor do hematócrito (Hct) e a leucometria global (LG); parâmetros basais em comparação posterior ao uso de HU, visto que tais parâmetros também são relevantes na redução dos sintomas e na melhora clínica dos doentes falciformes. **Material e métodos:** O estudo analisou prontuários de 46 pacientes com DF tratados com HU, que es-

tavam há mais de 100 dias sem receber transfusões sanguíneas e realizam acompanhamento no Hemocentro Regional de Governador Valadares. Foram incluídos os pacientes utilizando HU de maneira contínua. Os resultados foram expressos como média ± desvio-padrão. Adicionalmente, foi calculado o delta de variação hematológica, considerando os valores de Hb, Hct e LG antes do início do tratamento e após a utilização de HU. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (29058814.4.0000.5147) **Resultados:** Entre os pacientes estudados, 48% foram do sexo feminino e 52% do sexo masculino, com idade de 19,6 ± 13,6 anos. A dose utilizada de HU foi de 19 ± 5 mg/kg/dia, sendo que, após tratamento farmacológico, foi observado um incremento de 17% (1,3 + 0,9 g/dL) na concentração total de Hb. O Hct também aumentou após tratamento, atingindo média de 27,4 ± 4,8%. Por outro lado, houve redução média de 28% da LG após o tratamento com HU. Adicionalmente, não houve correlação entre os parâmetros hematológicos e a dose utilizada do fármaco. **Discussão:** De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da doença falciforme, o aumento, mesmo que discreto, da concentração de Hb é esperado como benefício do tratamento com HU. Nesse sentido, a análise dos dados aqui apresentados evidencia notável incremento dos valores globais de componentes da série vermelha sanguínea após o tratamento farmacológico. Adicionalmente, foi observada considerável queda do valor leucocitário, parâmetro que pode indicar menor manifestação de infecções posteriores ao uso da HU. **Conclusão:** O presente estudo evidenciou o benefício do uso da HU no tratamento da DF com relação à melhora dos parâmetros hematológicos. O fármaco promoveu aumento dos componentes da série vermelha sanguínea, como Hb e Hct, além de reduzir os valores leucocitários, dados que contribuem para uma melhor qualidade de vida dos doentes falciformes relacionados à redução de sintomas clínicos, redução do número de transfusões sanguíneas e queda considerável do número de internações por crises álgicas ou infecções. **Financiamento:** FAPEMIG (Processos APQ-02608-14 e APQ-03560-13), CNPq e UFJF.

53. ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE ASSOCIADA AO LINFOMA NÃO HODGKIN INDOLENTE: RELATO DE CASO

Noronha TR[a], Santos CSD[a], Goto EH[a], Fock RA[a,b]

[a] *Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é uma doença caracterizada pela presença de autoanticorpos que se ligam na superfície das hemácias, causando destruição via sistemas complemento e reticuloendotelial. A AHAI pode ser de origem primária ou secundária: na primária, não é evidenciada nenhuma doença relacionada à produção de autoanticorpos; na secundária, a produção de autoanticorpos está relacionada a uma doença de base sistêmica, infecções ou às drogas. A AHAI é classificada de acordo com a temperatura de reatividade do autoanticorpo: frio ou quente. Linfoma não Hodgkin (LNH) é um grupo heterogêneo de neoplasias do sistema linfático, originado de células B ou T em distintos estágios de maturação. Os linfomas indolentes evoluem lentamente, com poucos sintomas e surgem como doença avançada quando diagnosticados. **Relato de caso:** C.H, masculino, 77 anos, deu entrada no PS do HU-USP (2014) apresentando um quadro de palidez, perda de peso, febre, icterícia, cansaço e linfonodos indolores na região inguinal (confirmados no exame radiológico e medindo aproximadamente 3 cm). Os exames laboratoriais apresentaram: Hb 5,5 g/dL, Ht 16,2%, VCM 136,1 fL, CHCM 34,0 g/dL, RDW 21,7%, GB 9.370/mm^3 (Neut: 68,0%; Linf: 17,0%; Mono: 11,0%; Eosi: 3,0%; Baso: 1,0%), PLT 269.000/mm^3, SP com eritroblastos circulantes e presença moderada de esferócitos, reticulócitos 354.000/mm^3, LDH 706 U/L e BT 3,25 mg/dL (BD: 1,09/ BI: 2,16). Vitamina B12, ácido fólico e perfil de ferro normais. Teste de antiglobulina direto: positivo, com as classes de anticorpos IgM e IgG. Biópsia de linfonodo e imuno-histoquímica compatíveis com LNH de células B padrão folicular. Iniciado tratamento com corticoide (prednisona 1 mg/kg/dia), com melhora importante do quadro. Mantida dose até melhora dos resultados laboratoriais: Hb 13,5 g/dL, LDH 158 U/L, BT 0,58 mg/dL e reticulócitos 35.600/mm^3. Iniciada suspensão gradativa de prednisona, até suspensão total do medicamento. Paciente permaneceu em remissão completa por cerca de seis meses e apresentou recaída associada a quadro infeccioso pulmonar, com necessidade de pulsoterapia e transfusão sanguínea. A decisão clínica foi de não tratar a doença de base. Paciente apresentou terceira recaída, evoluindo para óbito. **Discussão e conclusão:** AHAI por autoanticorpo frio e quente ocorre em cerca de 5% das AHAIs e tende a ser mais grave. AHAI a quente (60% a 70% dos casos) é causada por autoanticorpos eritrocitários da classe IgG. AHAI a frio (20% a 30% dos casos) é causada por autoanticorpos eritrocitários da classe IgM, que normalmente reagem em temperaturas mais baixas (0-4ºC) e ligam-se às hemácias nas regiões corpóreas mais frias. Doenças linfoproliferativas representam cerca de metade dos casos das AHAIs secundárias com autoanticorpos IgG e IgM. Embora a associação de AHAI e LNH seja descrita na literatura, sua fisiopatologia ainda é pouco conhecida. Algumas hipóteses sobre a produção de autoanticorpos em pacientes com LNH incluem: falha nos mecanismos de eliminação de linfócitos imaturos que foram expostos a antígenos de superfície de hemácias; ativação de clones por alterações genéticas; infecções virais sistêmicas; defeito na via apoptótica, que pode causar acúmulo de células clonais. Diante do exposto, AHAI padrão misto é uma condição rara e, quando detectada, é indicada a investigação clínica e laboratorial, com o objetivo de identificar patologias subjacentes.

54. ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR NO PROJETO CERES

Souza FCMA, Mach AM, Carvalho EMMS, Baima MAL, Ocosta SR, Souza ALS, Cordovil K

Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Doença falciforme (DF) é a doença hereditária mais prevalente no Brasil, acometendo a população afrodescendente. No cenário da saúde pública nacional, é alvo de programas e monitoramento específicos do Ministério da Saúde. A gravidez é uma situação potencialmente grave para as pacientes com doença falciforme, assim como para o feto e o recém-nascido. Nesse período, há um aumento da ocorrência de complicações, assim como uma necessidade transfusional aumentada. A principal maneira de prevenir esse diagnóstico de risco é instruir sistematicamente as futuras mamães sobre o desenvolvimento da gestação e seu papel ativo e o de sua família no monitoramento do desenvolvimento, expressando confiança, satisfação com técnicas aprendidas e sensibilidade para o parto e amamentação. Nomeamos de Projeto Ceres (em homenagem à deusa da fertilidade da mitologia grega) todo o trabalho de acolhimento e cuidado da população de grávidas com doença falciforme. **Objetivo:** Orientar essa população com noções sobre como conduzir melhor a gestação, tentando evitar mais intercorrências. **Metodologia:** Foram realizadas duas campanhas de acolhimento, usadas como ferramenta educativa, com o slogan "Quem ama cuida e se cuida também". As campanhas foram idealizadas em maio, nos anos de 2015 e 2016, em homenagem ao Dia das Mães. As gestantes, após consulta médica com a hemoterapia do Projeto Ceres, eram encaminhadas para o acolhimento de uma equipe multiprofissional composta por enfermagem, fisioterapia, fonoaudióloga e nutricionista. Na consulta da enfermagem, recebiam orientações sobre a importância e a adesão ao acompanhamento pré-natal, aleitamento materno, nutrição e calendário de imunização para elas e para o recém-nascido; ao final, era fornecido um Kit do Bebê (fraldas descartáveis, cueiros, lenços umedecidos, babete etc.). Na consulta da fisioterapia, as mães eram orientadas sobre exercícios respiratórios e uso de incentivador respiratório. Na consulta da fonoaudióloga, eram reforçadas as orientações sobre aleitamento materno e hábitos viciosos orais, e na consulta da nutricionista, recebiam orientações sobre a importância da alimentação saudável na gestação. **Resultado e conclusão:** Na primeira campanha, em 2015, foram atendidas 20 gestantes; na campanha de 2016, 10 gestantes. Os materiais para confecção dos Kits do Bebê foram doados por meio de captação pela página do Facebook e site institucional criado para pessoas com doença falciforme (www.melhoreviversemdor.com.br). O sucesso das campanhas "Quem ama cuida e se cuida também" resultou na institucionalização da mesma.

55. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA EM UM HOMEM JOVEM

Barros ATL, Xavier JTL, Carvalho GM, Mattos BDPG, Maia LG, Filho SMMF

Hospital Getúlio Vargas, Recife, PE, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma condição rara, com incidência de 3 para 100.000 pessoas/ano, mais comum

em adultos jovens, mulheres e negros. É definida por anemia hemolítica microangiopática (AHMA) e trombocitopenia, com ou sem sintomas de envolvimento de órgãos-alvo e sem outra etiologia clinicamente aparente. **Materiais e métodos:** Descrição de caso ocorrido no Hospital Getúlio Vargas, Recife, no ano de 2015. **Relato de caso:** Paciente de 21 anos, sexo masculino, negro, sem comorbidades prévias, admitido com queixa de astenia, mialgia, febre baixa, hematúria, petéquias em membros inferiores e equimoses em tronco e membros superiores há 5 dias, sendo verificada apenas plaquetopenia nos exames admissionais. Negava tosse, dispneia, dor abdominal, diarreia ou disúria. Durante o internamento, evoluiu com persistência da plaquetopenia, queda importante de hematócrito sem exteriorização de sangramento, desorientação e agitação psicomotora. Exames mostravam aumento de DHL, esquizócitos em sangue periférico, aumento de transaminases e de escórias nitrogenadas, além de tomografia de crânio sem anormalidades. Paciente necessitou de internamento em UTI, intubação por rebaixamento do nível de consciência e de diálise por conta da piora da função renal. Foram iniciados corticoide e plasmaférese e, após 7 sessões, paciente apresentou resolução do quadro neurológico, aumento das plaquetas, normalização da hematimetria, diminuição das transaminases e melhora da função renal, deixando de necessitar de diálise. **Discussão:** A PTT é caracterizada, laboratorialmente, pela presença de AHMA e trombocitopenia, tendo como causa fisiopatológica a diminuição, hereditária ou adquirida, na atividade da enzima ADAMTS 13, que está menor que 10%. Os sintomas podem ser inespecíficos, como fadiga, náuseas e vômitos, ou refletir envolvimento de órgãos-alvo, como alterações neurológicas, insuficiência renal e infarto do miocárdio. Tal fato ocorre em consequência de isquemia tecidual por trombos na microcirculação. As cinco principais alterações (AHMA, trombocitopenia, febre, insuficiência renal e alterações neurológicas) estão presentes em apenas aproximadamente 5% dos pacientes. O tratamento deve ser instituído com plasmaférese e prednisona 1 mg/kg/dia ou metilprednisolona 125 mg 2 a 4 vezes/dia. A plasmaférese e os glicocorticoides são realizados diariamente, até que a contagem de plaquetas esteja maior que 150.000 por dois dias consecutivos. Alguns autores sugerem a associação de rituximabe ao tratamento inicial em caso de envolvimento grave de órgãos-alvo, principalmente neurológico. **Conclusão:** A PPT é uma condição rara e grave, apresentando uma sobrevida de 90% com plasmaférese e menos de 10% sem plasmaférese, caracterizando uma emergência médica e justificando o início do tratamento diante da suspeita clínica. O paciente deste relato apresentou resolução laboratorial e clínica de todos os sintomas após a plasmaférese e uso de corticoide.

56. MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA ASSOCIADA À SEVERA DEFICIÊNCIA DE ADAMTS13 E PRESENÇA DE INIBIDOR DE METALOPROTEINASE CLIVADORA DOS MULTÍMEROS DO FVW: RELATO DE CASO E REVISÃO DAS PROPOSTAS TERAPÊUTICAS

Oliveira DS[a], Rodrigues AC[b], Silva HF[a], Sampio RL[a], Oliveira UAR[a], Melo IIO[a], Lopes GS[a], Bezerra FG[b], Oliveira FM[b]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivos: Relato de caso de mulher de 62 anos tratada com plasmaférese, corticoterapia e rituximabe, após recaída, acompanhanda no Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira. **Materiais e métodos/Resultados:** Mulher, 62 anos, portadora de epilepsia há 30 anos, foi internada no HGCCO para tratamento de microangiopatia trombótica (MAT). Procurou atendimento médico em sua cidade, evoluindo com agitação psicomotora e desorientação, acompanhadas de alucinações e surgimento de equimoses. Exames admissionais constataram Hb 8,9 g/dL; leucócitos 7.670/mm^3; plaquetas 95.000/mm^3; reticulócitos 257.300/mm^3; LDH 1.093 U/L, e ADAMTS13 menor que 5%. Durante internamento, paciente realizou sessões de plasmaférese, pulsoterapia (1 g de metilprednisolona por 3 dias) e corticoterapia de manutenção. Recebeu alta hospitalar após estabilização clínica e normalização de exames laboratoriais. Dois meses após a alta, foi novamente internada após constatação de plaquetopenia e sintomas neurológicos. Hemograma identificava Hb 7,6 g/dL; leucócitos 3.560/mm^3; plaquetas 25.000/mm^3, e LDH 1137 U/L. Realizou novamente plasmaférese, em um total de 18 sessões, além de ter utilizado rituximabe na dose de 500 mg/semana por quatro semanas. Evoluiu com normalização dos parâmetros hematimétricos. **Discussão:** A MAT associada à deficiência de ADAMTS13 de início do adulto, também chamada de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), foi descrita pela primeira vez em 1924 por Moschcowitz, e caracteriza-se clinicamente por uma pêntade clássica constituída por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, febre e disfunção neurológica e renal, a qual está presente em menos de 20% dos pacientes. É uma doença rara (5-10 casos/1.000.000 de pessoas/ano), sendo predominante na idade adulta, com pico de incidência na terceira década de vida e relação gênero feminino/masculino de 3:2. O principal mecanismo (descrito pela primeira vez por Moake na década de 1980) implicado na etiopatogênese da PTT é a deficiência ou inibição, congênita ou adquirida, da metaloproteinase (ADAMTS13) responsável pela degradação dos polímeros de fator de von Willebrand (FvW), ocasionando a presença desses polímeros na microvasculatura do organismo e trombos ricos em plaquetas. A deficiência de ADAMTS13, descrita em 2001, pode ser congênita, secundária à mutação do gene dessa enzima ou mais comumente causada pela presença de autoanticorpos circulantes anti-ADAMTS13. O tratamento mais eficaz consiste na plasmaférese. Esse procedimento diminuiu a mortalidade de mais de 90% para menos de 20%. No presente caso, a refratariedade às medidas iniciais de troca de plasma e pulsoterapia com corticosteroides foi tratada com novas sessões de plasmáferese, corticoterapia e uso de rituximabe. **Conclusão:** O tratamento da PTT foi revolucionado com o advento da plasmaférese. Os casos refratários à primeira linha podem ser resgatados com novas sessões de troca de plasma, corticoterapia e rituximabe. O uso de novos medicamentos, como o caplacizumabe, está em estudo. O bloqueio da síntese de anticorpos pela corticoterapia e rituximabe, a retirada de anticorpos circulantes pela plasmaférese e o bloqueio da ligação da plaqueta com os multímeros do FvW pelo caplacizumabe são terapêuticas que podem ser a base do tratamento futuro da PTT.

57. UTILIZAÇÃO DA HIDROXIUREIA EM PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME COM QUADRO DE INFARTO MEDULAR ÓSSEO: ESTUDO DE CASO

Araújo AK[a], Dolindo AMR[a,b], Parente RMM[a], Brito ILP[b], Pinto VPT[b,c], Menezes RSP[a], Fernandes JMA[a], Fernandes MMA[a], Cunha MSP[a], Araújo AM[a]

[a] *Hemocentro Regional de Sobral (HRS), Sobral, CE, Brasil*
[b] *Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, CE, Brasil*
[c] *Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil*

Introdução: As síndromes falciformes (SF) constituem um conjunto de moléstias qualitativas da hemoglobina, nas quais herda-se o gene da hemoglobina S. Destas, a mais frequente é a anemia falciforme (homozigose SS), cujos pacientes apresentam danos orgânicos desde a infância, resultantes dos episódios vaso-oclusivos repetidos. Vários estudos em adultos vêm demonstrando a eficácia do uso da hidroxiureia (HU), cujo efeito principal é a elevação dos portadores de SF com pouco ou nenhum efeito colateral. A HU é um agente quimioterápico cuja função principal encontra-se no bloqueio da síntese de DNA por meio de inibição da ribonucleotídeo redutase, mantendo as células em fase S. É de fácil utilização, com poucos efeitos tóxicos e com um efeito mielossupressor facilmente revertido. O uso da hidroxiureia nos protocolos de tratamento da anemia falciforme (AF) teve seu início na década de 1980, nos pacientes adultos, sendo o seu uso posteriormente autorizado em crianças. Ao longo dos anos, estudos em crianças têm demonstrado igual eficácia de HU, sem grandes efeitos colaterais. **Objetivo:** O presente trabalho investigou a utilização do uso do quimioterápico HU e a influência desse tratamento na qualidade de vida de uma paciente com AF. **Material e métodos:** Trata-se de relato de caso de paciente acompanhada pelos autores no serviço de ambulatório de hemoglobinopatias de um Hemocentro da macrorregião Norte do estado do Ceará. **Resultados:** GBS, de 10 anos, deu entrada neste Hemocentro no ano de 2012, com sinais de anemia e sem melhoras com uso de ferro. Realizou, no mesmo ano, eletroforese de hemoglobina e confirmou AF. EH (2012) Hb S: 69,1%, Hb F: 12,4% e HbA2: 4,1%. Vem sendo acompanhado no ambulatório desde então, apresentando um quadro grave, em 2014, de dor intensa lombar, sem melhoras, sugestivo de infarto medular ósseo, comprometendo ossos da coluna. Iniciou uso de HU 500 mg/dia (julho de 2014). Após 2 meses (setembro de 2014), retorna ao ambulatório com melhora clínica, sem queixas de dor, sem relatos de internações e transfusões até a presente data. Observou-se que o nível de Hb F elevou consideravelmente. EH (2015) apresentou Hb F: 27,8%, mantendo esse valor no último exame realizado, em 2016 (Hb F: 27,5%). Ocorreu também uma redução do valor absoluto de leucócitos totais e plaquetas: 2014 (Leuc = 6.800/mm^3; Plaq =

267.000/mm³), 2015 (Leuc = 4.300/mm³; Plaq = 234.000/mm³) e 2016 (Leuc = 3.100/mm³; Plaq = 187.000/mm³). **Discussão:** A terapia com o quimioterápico HU está diretamente relacionada com o aumento da hemoglobina fetal, promovendo uma considerável melhora do prognóstico do paciente, reduzindo os episódios de crises dolorosas, as hospitalizações em adultos e crianças, as crises de sequestro esplênico e as quantidades de transfusões de sangue. **Conclusão:** O uso de HU nos pacientes parece ser seguro e eficaz e assegura melhora da qualidade de vida e benefícios a seus familiares.

58. AVALIAÇÃO DA INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS EM BCL11A E HBSIL-MYB NOS NÍVEIS DE HEMOGLOBINA FETAL EM CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME

Sales RR[a], Belisário AR[b], Mendes F[c], Faria G[c], Viana MB[a]

[a] *Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD), Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil*
[b] *Centro de Tecidos Biológicos de Minas Gerais, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Lagoa Santa, MG, Brasil*
[c] *Serviço de Pesquisa, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: A hemoglobina fetal (Hb F) inibe a polimerização da Hb S, responsável pelas manifestações clínicas da anemia falciforme. O nível aumentado de Hb F leva a fenótipo menos grave da doença. Alguns polimorfismos em *loci* de herança quantitativa têm sido associados aos níveis de Hb F na anemia falciforme. Nosso objetivo foi avaliar a associação dos polimorfismos rs7557939 em BCL11A, e rs9402686, rs9399137 e rs35786788 na região intergênica de HBSIL-MYB, com o nível de Hb F em crianças com anemia falciforme. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva envolvendo crianças nascidas entre 1999 e 2008, com perfil hemoglobínico FS, triadas pelo Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais e encaminhadas para o ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte. Concentrações de Hb F em uma ou mais determinações só foram consideradas se a idade da criança à coleta de sangue fosse superior a cinco anos. O alelo S em homozigose foi confirmado por PCR-RFLP com a enzima DdeI. A genotipagem dos polimorfismos foi feita por PCR-RFLP para os polimorfismos rs7557939 e rs9402686 e por sequenciamento para os polimorfismos rs9399137 e rs35786788. As análises estatísticas foram realizadas utilizando os testes t de Student, ANOVA e Bonferroni. Consentimento livre e esclarecido e, quando aplicável, assentimento foram obtidos de todos os participantes. **Resultados:** Foram analisadas 207 crianças, sendo 103 (49,7%) meninos e 104 (50,3%) meninas. A concentração relativa média de Hb F foi 13,9 ± 0,51%. Em relação ao polimorfismo rs7557939, 81 crianças (40,5%) foram AA, 97 crianças (48,5%) foram AG e 22 (11%) foram GG. Houve diferença significativa (p = 0,008) no nível de Hb F entre os três genótipos, sendo o nível basal médio de 12,57% para o grupo AA, 14,7% para o grupo GA e 17,84% para o grupo GG. Na comparação grupo a grupo, houve diferença significativa entre os grupos AA e GG (p = 0,007) e tendência à diferença significativa entre os grupos GG e GA (p = 0,08). Para o polimorfismo rs9402686, 203 crianças foram genotipadas, sendo 151 (74,4%) GG, 50 (24,6%) GA e apenas duas AA (1%). Houve diferença significativa (p = 0,015) no nível de Hb F entre os genótipos GG (13,07% de Hb F) e GA (16,4% de Hb F). Quanto aos polimorfismos rs9399137 e rs35786788, ambos em HBSIL-MYB, 193 crianças foram genotipadas e foi constatado desequilíbrio de ligação entre eles. Para esses polimorfismos, 152 crianças (78,80%) são TT (rs9399137) e GG (rs35786788), com média de Hb F de 12,84%; 37 crianças (19%) são TC e GA, com média de Hb F de 14,9%; 4 crianças (2,10%) são CC e AA, com média de Hb F de 22%. Também houve diferença significativa (p = 0,023) no nível de Hb F entre os genótipos. **Discussão:** Os resultados corroboram a maioria dos estudos previamente publicados. Os polimorfismos rs9399137 e rs35786788 têm relatos de desequilíbrio de ligação, que foi confirmado no presente estudo. Pretende-se, ainda, avaliar a associação entre esses polimorfismos e a ocorrência de manifestações clínicas da anemia falciforme. **Conclusão:** Nossos resultados confirmam que polimorfismos em BCL11A e HBSIL-MYB influenciam o nível basal de Hb F em indivíduos com anemia falciforme. O entendimento da regulação da Hb F pode gerar novos alvos para tratamento da doença. **Financiamento:** CNPq, FAPEMIG, Fundação HEMOMINAS e NUPAD/UFMG.

59. PESQUISA DO ANTÍGENO LUTHERAN A NOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME DO NÚCLEO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE SANTOS

Pinella JC[a], Bonifacio AMD[b], Santos RMD[b], Souza TA[a], Ferreira ECPM[a]

[a] *Centro Universitário Lusíada (UNILUS), Santos, SP, Brasil*
[b] *Hemonúcleo de Santos, Santos, SP, Brasil*

Introdução: A anemia falciforme é uma hemoglobinopatia que ocorre após uma mutação no cromossomo 11, em que há uma troca de ácido glutâmico por valina, gerando uma hemoglobina defeituosa chamada de HbS. Atualmente, estima-se que, a cada ano, surjam cerca de 700 a 1.000 novos casos e que aproximadamente 5 a 6% da população brasileira apresenta o gene anormal. A HbS tem propriedades físico-químicas diferentes da HbA (normal), além da sua polimerização quando em estado desoxigenado, levando a hemácia a uma foice, gerando algumas complicações, entre as quais a principal e mais frequente é a vaso-oclusão. Estudos demonstram que as glicoproteínas Lu e B-CAM, expressas não só nos eritrócitos, mas em outros tecidos, podem estar associadas às crises vaso-oclusivas em pacientes com anemia ou doença falciforme, pois a adesão das hemácias com a alfa 5 laminina endotelial ocorre através destas glicoproteínas. Tais proteínas expressam 18 antígenos do sistema de grupo sanguíneo Lutheran e são codificadas pelo gene LU, localizado no cromossomo 19. Os eritrócitos falcizados expressam mais da metade das glicoproteínas Lu e B-CAM, sendo que a interação dessas proteínas com a laminina resulta na adesão dos eritrócitos ao endotélio vascular, gerando a vaso-oclusão. **Objetivo:** O estudo teve como objetivo a pesquisa do antígeno Lutheran A em pacientes com anemia falciforme do Núcleo de Hematologia e Hemoterapia de Santos (NHHS), São Paulo. **Materiais e métodos:** Para a pesquisa, foi utilizada uma alíquota de sangue total dos pacientes que fazem acompanhamento ambulatorial no NHHS, no período de abril a outubro de 2015, e foram realizados testes de hemoaglutinação a partir da suspensão de hemácias lavadas, utilizando anticorpos anti-LuA e, posteriormente, realizando o Teste de Antiglobulina Humano Indireto. **Resultados:** No presente estudo, foram analisadas 24 amostras, das quais 12,5% (3) apresentaram resultado reagente para o antígeno Lutheran A; 58,3% (14) das amostras eram provenientes de mulheres e 41,7% (10), de homens. A idade dos pacientes avaliados variou de 4 a 48 anos, sendo 26 anos a média etária entre eles. **Discussão:** Foi observado que os pacientes que apresentaram resultado reagente para o antígeno Lutheran A apresentavam poucas crises álgicas e de grau leve, ocorrendo melhora após administração de analgésicos. Os demais pacientes apresentaram, em sua maioria, além de fortes crises álgicas, sintomas como febre, edema, cefaleia intensa, infecções crônicas e fraqueza. Concluiu-se que a presença de Lutheran A não é fator determinante para que ocorram crises álgicas intensas, pois há outros inúmeros fatores envolvidos no processo de vaso-oclusão. A idade e o sexo não foram fatores determinantes para avaliar a frequência dos episódios de crise vaso-oclusiva, nem a sua intensidade.

60. CARACTERIZAÇÃO DOS NÍVEIS PROTEICOS BASAIS DE PIPKIIA E GLOBINAS EM CÉLULAS IMORTALIZADAS KU812 PARA ESTUDOS DE RNAI

Malimpensa D, Jorge TT, Jorge SE, Sonati MF

Laboratório de Hemoglobinopatias, Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

O fosfatidilinositol 4,5 bifosfato ($PI_{4,5}P_2$) é um importante segundo mensageiro lipídico que regula diversos processos celulares, tais como a modulação de citoesqueleto de actina, formação de adesão focal, transporte de vesículas e eventos nucleares. As enzimas responsáveis por sua produção são as fosfatidilinositol fosfato quinases (PIPKs), pertencentes a uma família de lipídios quinases composta por três subfamílias: tipo I (α, β e γ), II (α,β e γ) e III, de acordo com a especificidade de sinalização. Estudo recentemente realizado em nosso laboratório apontou expressão diferencial dos genes PIPKIIα e de globina β em reticulócitos de dois irmãos com doença da hemoglobina H. O paciente com maiores níveis de hemoglobina H apresentou maior expressão dos referidos genes, o que sugere possível relação entre a expressão de PIPKIIα e globinas. Para a investigação desta relação, a expressão do gene da PIPKIIα será silenciada, por meio da técnica de RNA de interferência (RNAi), em células

imortalizadas com alguma expressão basal de globinas e de PIPKIIα sem necessidade de estímulo. Assim, este trabalho objetivou identificar e caracterizar o nível basal proteico da PIPKIIα e das cadeias globínicas α, β e γ em células eritroleucêmicas imortalizadas, como modelos de estudo de RNAi. Células KU812 foram identificadas como tendo melhor expressão das três globinas (bem como PIPKIIα) e, assim, cultivadas em meio RPMI 1640. Os níveis proteicos de PIPKIIα e globinas foram quantificados por Western Blotting (β actina como controle endógeno). A quantificação das bandas proteicas foi efetuada pelo programa ImageJ. Os níveis proteicos encontrados foram: PIPKIIα = 2,877336, α = 1,915822, β = 3,300556, γ = 1,418583 (AU). As proteínas β-globina e PIPKIIα apresentaram os níveis proteicos mais elevados em relação às outras proteínas de interesse, dados estes que precisam de maiores investigações. Tais resultados apontam que a linhagem celular de escolha (KU812) apresenta níveis proteicos satisfatórios para os futuros estudos de RNAi, para efetivo silenciamento do gene da PIPKIIα e quantificação da expressão gênica e nível proteico de PIPKIIα e globinas. **Financiamento:** FAPESP, CNPq, CAPES, Faepex.

61. AVALIAÇÃO DOS DADOS LABORATORIAIS ANTES E APÓS A TERAPIA COM HIDROXIUREIA DE CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME ACOMPANHADAS NO HEMOCENTRO REGIONAL DE GOVERNADOR VALADARES

Valente-Frossard TNS[a], Ferreira FO[a], Cruz NRC[a], Silva CM[b], Gomides AFF[a], Pereira BM[a], Lima BB[a], Costa LS[a], Velloso-Rodrigues C[a]

[a] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Governador Valadares, MG, Brasil*

[b] *Hemocentro de Belo Horizonte, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivos: A terapia com hidroxiureia (HU) é uma alternativa para pacientes com anemia falciforme, visto que ela reduz as complicações clínicas da doença relacionadas à hemoglobina S, especialmente por induzir o aumento da síntese de Hb fetal. O tratamento com HU reduz o número de internações, as crises álgicas e a necessidade transfusional. Objetivou-se verificar o comportamento laboratorial dos pacientes após o uso da HU. **Metodologia:** A partir de dados coletados de prontuário, foram realizadas avaliações dos dados hematológicos e bioquímicos antes e após o uso da HU (hemoglobina total - Hb, hemoglobina corpuscular média - HCM, volume corpuscular médio - VCM, reticulócitos, leucometria global, neutrófilo, monócito, plaquetas, ferro, ferritina). Os dados foram analisados utilizando o SPSS versão 22.0. Dados descritivos foram apresentados utilizando frequências, médias e desvio-padrão (dp). Para comparação entre os valores obtidos antes e após o uso da HU, utilizou-se o teste *t* pareado. **Resultados:** Participaram do estudo 65 crianças com HbSS nascidas entre 2001 e 2009 triadas pelo Programa Estadual de Triagem Neonatal (PETN), sendo 46,9% do sexo masculino e 53,1% do sexo feminino. Faziam uso da HU 56,2% (36 casos) dos pacientes. Comparando os resultados dos dados hematológicos antes e após o uso da HU, foram verificados aumento significativo dos valores de hemoglobina ($p < 0,0001$) e de HCM ($p < 0,001$) e redução significativa da contagem de leucócitos ($p < 0,0001$) e de reticulócitos ($p < 0,0001$). Não foram encontradas diferenças significativas nos valores de ferritina, monócitos e plaquetas após o uso da HU. **Discussão:** As análises corroboram o impacto significativo na melhora da hemólise e outros parâmetros hematológicos, que devem refletir na minimização dos agravos clínicos, na morbimortalidade e na qualidade de vida dos pacientes que optam pela terapia com HU. **Conclusão:** O estudo permitiu confirmar o benefício da terapia com HU. Registro na CONEP-CEP: CAAE sob nº36767114.1.0000.5147; FAPEMIG CBB - APQ-02734-13 e CDS - APQ-03522-13; PROEX-UFJF e PROPesq- BIC-UFJF/2015-2016.

62. DETECÇÃO E QUANTIFICAÇÃO DE AUTOANTICORPOS ERITROCITÁRIOS POR ELAT EM PACIENTES COM ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE E LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Rabelo IB[a,b], Chiba AK[a], Moritz E[a], Barros MMO[a], Rodrigues CA[a], Yamamoto M[a], Bordin JO[a]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*

[b] *Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas, MG, Brasil*

Introdução: Leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma doença clonal de linfócitos B com maior ocorrência de citopenias autoimunes do que outras doenças linfoproliferativas. Anemia hemolítica autoimune (AHAI) é a manifestação autoimune mais comumente vista nos pacientes com LLC, com diagnóstico baseado em evidências clínico-laboratoriais de hemólise, associadas à positividade do teste de antiglobulina direta (TAD). Existem casos de alta suspeita clínica de AHAI em pacientes com LLC e TAD negativo; nestas situações, a detecção de autoanticorpos eritrocitários por ELAT (*enzime linked-antiglobulin test*) pode auxiliar o diagnóstico correto. **Objetivo:** Ratificar a sensibilidade do ELAT na detecção de autoanticorpos eritrocitários para diagnóstico de AHAI em pacientes com LLC. **Materiais e métodos:** Análise de 62 amostras de sangue periférico de pacientes com LLC ao diagnóstico, pré-tratamento, com realização de provas de hemólise (hemograma, DHL, reticulócitos, haptoglobina, bilirrubina indireta), TAD, eluato ácido e ELAT. **Resultados:** Dos 62 pacientes com LLC estudados, 6 tinham AHAI – suspeita clínica e positividade das provas de hemólise, especialmente haptoglobina. Somente 2 pacientes (33%) tinham TAD e eluato ácido positivos, mas todos os 6 pacientes com LLC e AHAI tiveram ELAT positivo (número de moléculas de IgG por eritrócito > 200). **Discussão:** Vários ensaios mostraram a importância do ELAT como método adicional no diagnóstico de AHAI, especialmente naqueles pacientes com TAD negativo, com alta sensibilidade (82,4% em Borthakur et al.). Nossos resultados com ELAT sugerem que este é um método com elevada sensibilidade (100%) na detecção de moléculas de IgG na superfície eritrocitária de pacientes com LLC e AHAI. O teste foi crucial para o diagnóstico de AHAI nos pacientes com LLC que apresentaram TAD negativo, com 100% de sensibilidade, confirmando os casos suspeitos de AHAI. **Conclusão:** ELAT é um método acessível e seguro no diagnóstico de AHAI em pacientes com LLC, com alta suspeita clínica e TAD negativo.

63. PERFIS DEMOGRÁFICO, LABORATORIAL E CLÍNICO DE CRIANÇAS COM DOENÇA FALCIFORME (HBSS E HBSC) ACOMPANHADAS NO HEMOCENTRO REGIONAL DE GOVERNADOR VALADARES DA FUNDAÇÃO HEMOMINAS

Valente-Frossard TNS[a], Ferreira FO[a], Vertchenko SB[b], Santos ARC[a], Valente MAS[a], Pereira JLL[a], Pereira CB[a], Pereira BM[a], Velloso-Rodrigues C[a]

[a] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Governador Valadares, MG, Brasil*

[b] *Hemocentro de Belo Horizonte, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivos: Estudos com crianças atendidas no Hemocentro Regional de Governador Valadares diagnosticadas com doença falciforme (SS e SC) pelo PETN-MG estão sendo conduzidos para avaliar dados hematológicos e as complicações clínicas advindas destas hemoglobinopatias. **Metodologia:** Aqui, realizaram-se análises de correlação entre dados laboratoriais e agravos clínicos registrados em prontuários e em banco de dados da pesquisa, para comparação entre as duas formas da doença falciforme. Dos prontuários foram coletados dados hematológicos (hemoglobina - Hb, hemoglobina corpuscular média - HCM, volume corpuscular médio - VCM, reticulócitos, leucometria global, neutrófilo, monócito, plaquetas), bioquímicos (ferro, ferritina), dados clínicos e terapia de hidroxiureia (HU). Os dados foram analisados utilizando o SPSS versão 22.0. Dados descritivos foram apresentados utilizando frequências, médias e desvio-padrão. Para comparação entre os grupos HbSS e HbSC, foram empregados os testes qui-quadrado e teste *t* de Student. **Resultados:** Participaram do estudo 65 crianças com HbSS, sendo 46,9% do sexo masculino e 53,1% do sexo feminino, e 43 pacientes com HbSC, 55,8% do sexo masculino e 44,2% feminino, ambos os grupos nascidos entre 2001 e 2009. Não foram encontradas diferenças significativas na ocorrência de convulsão, diabetes, doença renal crônica, doença hepática obstrutiva e crises aplásticas entre HbSS e HbSC ($p > 0,05$). Ocorreram seis (9,4%) casos de esplenectomia no grupo HbSS e apenas um (2,3%) caso no grupo HbSC, mas a diferença entre os grupos também não atingiu significância estatística. Ocorreram três casos de AVC no grupo HbSS e nenhum caso no grupo HbSC. Apresentaram crises álgicas 71,4% dos pacientes HbSS e 52,4% dos HbSC, sem diferença significativa entre os grupos. Houve diferença significativa no uso da HU entre os grupos HbSS e HbSC ($p < 0,001$), sendo que 56,2% (36 casos) dos pacientes HbSS faziam uso da HU, enquanto apenas 9,3% (quatro casos) dos indivíduos HbSC estão em terapia com HU. O grupo HbSS apresentou níveis de Hb significativamente infe-

riores aos valores do grupo HbSC ($p < 0,001$). A contagem de leucócitos foi superior para o grupo HbSS ($p < 0,001$). As médias dos valores de reticulócitos, plaquetas, ferro e ferritina foram significativamente superiores para o grupo HbSS ($p < 0,001$), que apresentou também resultados mais heterogêneos intragrupo. **Discussão:** É sabido, por relatos da literatura de dados clínicos epidemiológicos, que as doenças falciformes HbSS e HbSC podem ser consideradas doenças distintas, com considerável heterogeneidade clínica e hematológica. Embora sem diferença significativa, a prevalência de crises álgicas foi elevada em ambos os grupos. A reticulocitose prevalente nos indivíduos HbSS e o número maior de pacientes em terapia de HU refletem a diferença na gravidade clínica das doenças falciformes. **Conclusão:** O estudo possibilitou caracterizar o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos grupos de pacientes HbSS e HbSC investigados. Registro na CONEP-CEP: CAAE sob nº36767114.1.0000.5147; FAPEMIG CBB - APQ-02734-13 e CDS - APQ-03522-13; PROEX-UFJF e PROPesq- BIC-UFJF/2015-2016.

64. ALOANTICORPOS ANTIERITROCITÁRIOS ENVOLVIDOS NA DOENÇA HEMOLÍTICA PERINATAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Campos AMM, Santos VMD, Hermes RB

Faculdade Metropolitana da Amazônia (FAMAZ), Belém, PA, Brasil

Objetivo: Realizar revisão bibliográfica dos aloanticorpos antieritrocitários envolvidos na doença hemolítica perinatal (DHPN). **Materiais e métodos:** Para o estudo, foram realizadas pesquisas bibliográficas em artigos científicos disponíveis nas bases de dados online PubMed e SciELO, utilizando como descritores: *alloimmunization and hemolytic diseases of the fetus and newborn*. Foram selecionados artigos publicados no período de 2010 a 2016 que atenderam aos seguintes critérios: publicação de relato de caso de DHPN e identificação do aloanticorpo antieritrocitário envolvido. **Resultados:** Na revisão bibliográfica realizada no presente estudo, foram encontrados 34 artigos científicos que atenderam aos critérios de seleção propostos. Nos relatos de caso analisados, o anticorpo mais frequente foi o anti-D (20,59%), seguido por anti-E e anti-M, ambos com frequência de 8,82%. Foram encontrados, ainda, relatos de caso associados aos anticorpos anti-Jk(b), anti-Kp(a) e anti-U, todos com frequência de 5,88% cada. Os demais anticorpos apresentaram a mesma frequência (2,94%), sendo eles: associações de anti-C + G, anti-C + E, anti-D + S, anti-Di(a), anti-C(w), anti-G, anti-Di(b), anti-Ge, anti-Jr(a), anti-K, anti-Lan, anti-s, anti-SARA, anti-Vw e anti-Wr(a). **Discussão:** A aloimunização é um fator importante em casos de DHPN e ocorre quando há formação de aloanticorpos por exposição de um indivíduo a antígenos não próprios, como por exemplo, após transfusão sanguínea incompatível e em gestações em que as hemácias do feto expressam antígenos exclusivamente paternos em suas células sanguíneas. Sabe-se que o aloanticorpo anti-RhD é o mais envolvido com o desencadeamento de DHPN, porém outros aloanticorpos relacionados a outros antígenos do sistema Rh e de outros sistemas também estão associados, ainda que em menor frequência. Em um estudo realizado em Omã (Al-Dughaishi, 2015), país situado no Oriente Médio, havia 1.160 mulheres grávidas Rh positivas e, destas, 33 foram aloimunizadas com outros aloanticorpos antieritrocitários não anti-D, tais como: associações de anti-Kell + c, anti-C + Jk(b), anti-S, anti-E, anti-Js(b), anti-Le, anti-M, anti-IH, anti-Jk(um), anti-Fy(um) e anti-Fy(b), podendo resultar em DHPN, conforme pode ser observado nos resultados obtidos no presente estudo, em que 79,41% dos casos encontrados de DHPN nos relatos de caso analisados estão associados a aloanticorpos antieritrocitários não anti-D. **Conclusão:** Os resultados reforçam associação de outros aloanticorpos não anti-D no envolvimento de DHPN, reforçando a necessidade de investigação de aloimunização em gestantes no período pré-natal independentemente da tipagem Rh(D).

65. PRESENÇA DE POIQUILOCITOSE EM CLIENTE COM AIDS: RELATO DE CASO

Neto ATDS[a], Santana LF[a], Arruda TS[a], Maldonado AI[a], Pereira NS[a], Souza FQ[b], Oliveira PA[b]

[a] *Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil*

[b] *Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian (HUMAP), Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil*

Objetivo: Discorrer sobre o caso clínico de um cliente com diagnóstico de AIDS, não aderente ao tratamento, com pneumonia adquirida na comunidade e leishmaniose visceral, diagnosticada em novembro de 2015, associada à presença de poiquilocitose. **Método:** Trata-se de um relato de caso de caráter exploratório, realizado no período de 16/06/2016 a 06/07/2016 em um hospital terciário de Campo Grande (MS), com um cliente de 33 anos, masculino, em uso de ceftriaxona 1 g, azitromicina 500 mg, sulfadiazina 500 mg, pirimetamina 25 mg, ácido folínico 15 mg, kaletra 2 cp, abacavir 200 mg, 3TC e anfotericina B desoxicolato 30 mg/dia. **Resultados e discussão:** Histórico de diversas internações hospitalares nos últimos dois anos. Na admissão, a acompanhante do cliente referiu que o mesmo apresentou febre não aferida com 6 dias de evolução e dois episódios de convulsão, sendo o primeiro mais intenso, com cianose e liberação de esfíncter uretral e anal. Após convulsão, o cliente apresentou alalia e paresia de membros, não referindo outros sintomas. Paciente B24 em tratamento irregular, com carga viral de 207.1652 cópias e CD4 21 células. Acompanhante desconhece comorbidades e alergias. Ex-etilista e ex-tabagista. Foi admitido na área vermelha do Pronto-Socorro de uma unidade de internação terciária, sob ventilação mecânica em tubo orotraqueal, com saturação a 96%. Em 16/06/2016, apresentou poiquilocitose no hemograma, com discreta presença de eliptócitos e hemácias em gota, e aos valores de hemograma apresentou eritrócitos 2,85 milhões/mm^3, hemoglobina 7,4 g/dL, hematócrito de 22%, volume globular médio 77,2 fL, plaqueta 68 mil/mm^3, realizando, no dia 17/06/2016, 2 bolsas de concentrados de hemácia (549 mL) e 6 bolsas de concentrado de plaqueta (316 mL). Em 23/06/2016, eritrócitos 2,9 milhões/mm^3, hemoglobina 7,9 g/dL, hematócrito 22,8%, volume globular médio de 79,2 fL; recebeu 217 mL de concentrado de plaquetas e 576 mL de concetrado de hemácias. Em clientes com AIDS já diagnosticada, as causas de anemia podem ser multifatoriais, como disfunção da medula óssea pelo agente, o que provoca mudança na secreção de imunoglobulinas e citocinas. Estudos recentes sugerem que o HIV promove alteração na hematopoese, comprometendo assim o desenvolvimento de novas células ainda em fase medular no início da infecção, provocando uma redução significativa de leucócitos e eritrócitos. **Conclusão:** Cliente segue internado para o tratamento das referidas doenças. Foi solicitada vaga, e cliente aguarda ser transferido para o Centro de Terapia Intensiva do mesmo hospital. Ainda permanece com anemia discreta, no entanto está em constante avaliação pela equipe.

66. POLIMORFISMOS NOS GENES IFN-GAMA E TNF-ALFA E SUAS ASSOCIAÇÕES COM O PERFIL HEMOLÍTICO NA DOENÇA FALCIFORME

Fiuza LM[a,b], Guarda CC[a,b], Santana SS[a,b], Figueiredo CVB[a,b], Aleluia MM[a,b], Ferreira JRD[a,b], Oliveira RM[a,b], Lyra IM[c], Santiago RP[a,b], Gonalves MS[a,b]

[a] *Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil*

[b] *Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*

[c] *Hospital Universitário Professor Edgar Santos, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*

Os indivíduos acometidos pela doença falciforme (DF) apresentam quadro inflamatório crônico, no qual diversos metabólitos pró-inflamatórios permanecem sistemicamente elevados. A DF pode ser modulada pelo perfil genético dos pacientes, bem como pelo perfil imunológico, sendo que a produção de citocinas inflamatórias pode ser modulada também pela presença de SNPs (*single nucleotide polymorphisms*). Desta maneira, a investigação de polimorfismos que definam subfenótipos associados à forma clínica da DF é importante para traçar tratamentos mais eficientes. O objetivo do presente estudo foi verificar a presença do polimorfismo +874 T/A no gene *IFN-gama* (*rs2069705*) e do -308G/A na região promotora do gene do *TNF-alfa* (*rs1800629*), bem como suas associações com os marcadores laboratoriais na DF. Foram investigados 132 pacientes, sendo 92 com anemia falciforme (AF) e 40 com hemoglobinopatia SC (HbSC). Foram realizadas análises do perfil hematológico, bioquímico e imunológico. As amostras de sangue total dos pacientes foram coletadas em EDTA, e o DNA foi extraído para a realização das análises de biologia molecular pela técnica de PCR. Para as análises estatísticas, foi considerado como significativo $p < 0,05$. No grupo de pacientes com AF, não foi encontrada significância estatística na associação entre a presença do polimorfismo *IFN-gama* +874 T > A e os parâmetros avaliados. Para a análise do polimorfismo no gene *TNF-alfa* -308 G > A, a presença do alelo variante foi associada a concentrações elevadas de hemoglobina ($p = 0,04$) e valores maiores de RDW ($p = 0,009$). No grupo de

pacientes HbSC, foi encontrada associação entre a presença do alelo variante do polimorfismo do IFN-gama e valores elevados para o RDW (p = 0,029). Não foi encontrada nenhuma associação entre o polimorfismo do TNF-alfa e os dados hematológicos para esse grupo de pacientes. A partir dos nossos resultados, podemos sugerir que os alelos variantes dos polimorfismos em questão podem estar associados à modulação sistêmica do subfenótipo hemolítico nesses pacientes. Dessa maneira, é necessário investigar os mecanismos pelos quais os polimorfismos nos genes estudados podem estar associados a alterações nos eventos hemolíticos e inflamatórios presentes na DF.

67. EFEITO DA ARGININA NA ATIVAÇÃO ENDOTELIAL *IN VITRO* NA ANEMIA FALCIFORME

Figueiredo CVB, Aleluia MM, Santiago RP, Pitanga TN, Fiuza LM, Yahouédéhou SCMA, Ferreira JRD, Adanho CSA, Guarda CC, Goncalves MS

Laboratório de Hematologia, Genética e Biologia Computacional, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil

A disfunção endotelial presente na anemia falciforme (AF) está associada à diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), e resulta em ativação das células endoteliais que expressam moléculas de adesão e, posteriormente, liberam estas moléculas solúveis na circulação sanguínea, as quais servem de marcadores para a disfunção endotelial ou inflamação com ativação endotelial. O NO é o principal responsável pela manutenção do tônus vascular, sendo formado a partir da L-arginina pela ação da enzima óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS). O presente estudo teve como objetivo avaliar a produção indireta de NO em modelos de células HUVEC (*human umbilical vein endothelial cells*) de linhagem imortalizada, estimuladas pela L-arginina. Foram incluídos no estudo pacientes com AF, em estado estável (um grupo com dosagem média de NO igual a 19,55 µM e outro grupo com dosagem média de NO igual a 56,13 µM), provenientes do Centro de Referência em Doença Falciforme de Itabuna (CERDOFI). Também foram incluídos no estudo, como controle, indivíduos saudáveis com perfil de hemoglobina AA (HbAA). As células HUVEC foram estimuladas com L-arginina (Sigma, St. Louis, MO, USA), nas concentrações de 0,1 mmol/L, 0,3 mmol/L, 0,5 mmol/L, 1,0 mmol/L e 2,0 mmol/L, e com o soro dos pacientes com AF e indivíduos HbAA. Os sobrenadantes foram coletados após 30 minutos, 24 horas e 48 horas de incubação, e a produção de nitrito pelas células HUVEC foi dosada pelo método de Griess. De um modo geral, a avaliação da produção de NO pelas células endoteliais mostrou que as células foram capazes de ter sua produção aumentada mediante a suplementação do meio de cultura com concentrações crescentes de L-arginina, e essa produção se mostrou ser dependente da concentração e do tempo de incubação. Após o período de privação de soro, ao adicionar o soro de pacientes com AF ou de controles HbAA, observamos que a produção de NO pelas células também aumentou, sendo mais proeminente o aumento nas células que foram estimuladas com soro dos pacientes. Por fim, a associação de concentrações crescentes de L-arginina com o soro dos pacientes com AF também foi capaz de modular a produção de NO pelas células, aumentando em função do tempo e da concentração utilizada. Os resultados encontrados sugerem que a L-arginina pode ser utilizada como substrato pelas células endoteliais para a produção de óxido nítrico mediante concentrações crescentes. Observamos também que o soro dos pacientes com AF, que apresentavam quantidades elevadas de mediadores pró-inflamatórios, também foi capaz de induzir a produção de NO pelas células; no entanto, possivelmente, esse estímulo acontece por sua propriedade pró-estimulatória nas células endoteliais vasculares. Estudos futuros devem ser conduzidos visando a investigar outros mecanismos de vaso-proteção exercidos pelo NO, bem como elucidar sua participação no contexto vascular como um agente terapêutico na AF.

68. PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE G-6-PD EM PACIENTES ATENDIDOS NO LABORATÓRIO GIMENES EM JOINVILLE (SC)

Santos IMD, Pereira NR, Ramos SA, Azambuja SK

Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville, SC, Brasil

Introdução: A deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G-6-PD) é uma eritroenzimopatia hereditária. Essa enzima participa do ciclo das pentoses, e sua deficiência pode provocar o bloqueio da via Embden-Meyerhof, levando à diminuição de produção de trifosfato de adenosina (ATP) e, consequentemente, à diminuição da vida média do eritrócito. Embora a deficiência de G-6-PD geralmente seja assintomática, podem ocorrer episódios de crises hemolíticas, de intensidades variáveis. Agentes químicos como a naftalina, nitritos voláteis, processos infecciosos, alguns alimentos e o uso de algumas classes de medicamentos como analgésicos, antipiréticos, antimaláricos e antibacterianos constituem os principais agentes que desencadeiam as crises hemolíticas. **Objetivo:** Avaliar a prevalência da deficiência de G-6-PD em pacientes atendidos na rotina do Laboratório Gimenes, na região de Joinville (SC). **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal, com uma população constituída por 500 indivíduos de ambos os gêneros, com idade entre de 18 e 90 anos, no período entre setembro e novembro de 2015. As amostras de sangue coletadas com EDTA foram investigadas quanto à determinação qualitativa da atividade da G-6-PD pelo teste de Brewer (redução da meta-hemoglobina). Posteriormente, as amostras dos indivíduos identificados como deficientes da G-6-PD foram submetidas à realização de eritrograma, contagem de reticulócitos e pesquisa de corpos de Heinz. **Resultados:** Os resultados obtidos no presente estudo mostraram uma prevalência total da deficiência de G-6-PD de 5,6% (28), sendo que a prevalência em relação ao gênero foi de 4,0% (20) nas mulheres e 1,6% (8) nos homens, obtendo-se um maior número de mulheres deficientes em relação aos homens, porém sem diferenças significativas entre os grupos (= 1.119, p = 0,29). Em relação à idade, pode-se observar que houve maior prevalência entre 18 e 36 anos, sendo este grupo formado por 50% dos indivíduos e apenas 3,5% entre 71 e 89 anos. Dos portadores de deficiência de G-6-PD, 32,1% apresentaram hemoglobina (g/dL) abaixo dos valores de referência e contagem de reticulócitos aumentada em relação aos indivíduos com hemoglobina (g/dL) normal. Não foram encontrados corpos de Heinz nos indivíduos deficientes de G-6-PD. **Discussão:** Os resultados obtidos no presente estudo mostraram uma prevalência de deficiência de G-6-PD de 5,6% entre a população pesquisada, o que está dentro do estudado na população brasileira, onde há uma prevalência de deficientes de G-6-PD que varia de 1% a 10%. Futuramente, o número de indivíduos com essa eritroenzimopatia poderá aumentar em virtude da imigração de diferentes etnias e com o recente fluxo da população das regiões de alta prevalência, o que poderá contribuir para o aumento no número de pacientes com deficiência de G-6-PD. É importante ressaltar que o número de imigrantes que chegam ao estado de Santa Catarina aumenta a cada mês, principalmente com a vinda de haitianos, sendo que há uma alta prevalência da deficiência G-6-PD na população do Haiti. **Conclusão:** Ficou evidente a importância da adoção do método para detecção de indivíduos com deficiência de G-6-PD nas rotinas laboratoriais, não somente para as áreas endêmicas, como também para as áreas de baixa prevalência, uma vez que se faz necessário identificar esses pacientes a fim de evitar possíveis complicações.

69. ALTOS NÍVEIS DE PUTRESCINA NO PLASMA DE PACIENTES COM ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE IDIOPÁTICA – UMA POSSÍVEL FISIOPATOLOGIA AINDA NÃO DESCRITA

Rabelo IB[a,b], Yamakawa PE[a], Chiba AK[a], Moritz E[a], Cruz BR[a], Barros MMO[a], Rodrigues CA[a], Silva IDCG[a], Bordin JO[a]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL), Alfenas, MG, Brasil*

Introdução: A anemia hemolítica autoimune (AHAI) é definida pela diminuição da sobrevida dos eritrócitos, mediada pela fixação do complemento ou imunoglobulinas na membrana eritrocitária. É idiopática em cerca de 50% dos casos, e sua ocorrência é rara (1-3/100.000/ano). A fisiopatologia da AHAI é complexa e não completamente elucidada. O perfil metabolômico envolvido na doença ainda não foi descrito e pode ser a chave para novas descobertas acerca do mecanismo de hemólise autoimune. **Objetivo:** Descrever, por espectrometria de massa de plasma, os metabólitos alterados na AHAI em comparação com controles hígidos. **Materiais e métodos:** Analisamos o plasma de 31 pacientes com AHAI, comparados com 149 controles brasileiros hígidos, por meio de espectrometria de massa – kit AbsoluteIDQ p180, Biocrates, Áustria. A análise estatística foi realizada pelo software disponível no site http://www.metaboanalyst.ca/. **Resultados:** Foram encontrados 156 metabólitos no plasma dos 31 pacientes, 25 com forte significância estatística – 11 encontrados somente no plasma do grupo controle, e 14 somente no grupo da AHAI. Um dos metabólitos mais relevantes foi a putrescina, um composto alifático do grupo das poliaminas envolvido no crescimento e funcionamento celulares. Em

condições fisiológicas, as poliaminas interagem com ácidos nucleicos, especialmente RNA. São importantes na expressão gênica por terem capacidade de ligação e remodelamento da estrutura da cromatina. **Discussão:** Uma concentração ideal de poliaminas está associada à proteção celular contra estresse oxidativo, mas a modificação da concentração de poliaminas – seja por adição exógena ou métodos genéticos ou químicos – pode influenciar a sensibilidade celular ao estresse. Um grande exemplo, já documentado, é o aumento da putrescina durante estresse osmótico em culturas de hepatócitos de camundongos e de algumas plantas. Em camundongos, esse efeito se deve à redução da estabilidade da antienzima, ou seja, da enzima reguladora da ornitina decarboxilase (catalisadora da transformação de ornitina em putrescina). Em plantas, durante o estresse osmótico, putrescina aumenta para níveis tóxicos em consequência do aumento da atividade da arginina decarboxilase (transformação de arginina em putrescina por via alternativa), resultando em perda da clorofila e senescência precoce. Ensaios com líquido cefalorraquidiano em pacientes com Parkinson e biópsia cerebral em pacientes com Alzheimer demonstraram aumento dos níveis de putrescina, sugerindo que este acúmulo pode contribuir para os mecanismos de neurotoxicidade nessas doenças degenerativas. O excesso de putrescina no plasma de pacientes com AHAI pode ser a chave para a elucidação de novas vias fisiopatológicas envolvidas na hemólise desses casos. **Conclusão:** A interação exata entre o excesso de putrescina no plasma de pacientes com AHAI e o mecanismo de hemólise ainda precisa ser elucidada. Este achado é o ponto de partida para melhor compreensão da fisiopatologia da doença e, com a progressão dos ensaios clínicos, para detecção futura de novos métodos terapêuticos.

70. AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NO GENE BMP6 NA SUSCETIBILIDADE AO DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Souza MBS[a], Pereira-Martins DA[a], Batista JVGF[a], Anjos ACMD[b], Peres JC[b], Araujo AS[b], Lucena-Araujo AR[a], Bezerra MAC[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivos: A osteonecrose é uma complicação crônica e progressiva da anemia falciforme (AF), que ocorre em consequência da vaso-oclusão na microcirculação óssea, com infarto das superfícies articulares, especialmente de ossos longos (fêmur e úmero), afetando consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Sabendo que a ocorrência da osteonecrose tem uma base multifatorial, variantes polimórficas de diversos genes, entre eles o BMP6, estão sendo bastante estudadas. As BMP6 são proteínas pleiotrópicas, membros da superfamília do TGFβ, e estão associadas à indução da formação óssea endocondral e homeostase da cartilagem articular. Portanto, o objetivo do nosso estudo é avaliar se existe associação entre polimorfismos no gene do BMP6 e o desenvolvimento da osteonecrose nos pacientes com AF. **Material e métodos:** No presente trabalho, investigamos seis polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) do BMP6 – rs3812163 (A > T), rs270393 (C > T), rs1225934 (C > A), rs449853 (C > T), rs267196 (A > T) e rs267201 (A > G) – e sua possível associação com a osteonecrose. O estudo foi conduzido por comparação de grupos, e as análises foram realizadas em uma amostra de 185 pacientes HbSS, os quais foram divididos em "casos" (n = 85), pacientes que apresentaram osteonecrose, e "controles" (n = 100), que não apresentaram o desfecho clínico avaliado. A genotipagem dos polimorfismos foi realizada por reação em cadeia da polimerase em tempo real, utilizando o sistema TaqMan®. **Resultados:** Apenas o rs1225934 (C > A) mostrou estar associado à osteonecrose (p < 0,0001). Desse modo, podemos perceber que o genótipo homozigoto variante para esse polimorfismo pode indicar um pior prognóstico ao paciente, embora sejam necessários estudos funcionais que possam elucidar melhor essa contribuição fenotípica. **Discussão:** Esse polimorfismo pode atuar conduzindo a uma falha na mineralização e reabsorção ósseas, que, juntas, acarretariam nos indivíduos afetados um microambiente ósseo favorável para o desenvolvimento de osteonecrose. Embora o polimorfismo avaliado tenha um possível potencial nos processos de surgimento de osteonecrose, a avaliação funcional dos níveis de transcritos e das proteínas codificadas da via do BMP6 também é importante para entendermos o real impacto dessas variantes na modulação dos fenótipos apresentados por pacientes AF com osteonecrose. **Conclusão:** Diante do exposto, concluímos que o polimorfismo BMP6 rs1225934 (C > A) mostrou-se, em seu genótipo homozigoto variante, como fator de risco para a ocorrência de osteonecrose na amostra populacional estudada. A compreensão desses fatores de risco genéticos para o desenvolvimento da osteonecrose torna-se necessária para fornecer novos conhecimentos sobre a patogênese desta doença e, eventualmente, oferecer oportunidades para o seu tratamento, que atualmente é limitado.

71. ATP11C IS DOWNREGULATED IN LEUKOCYTES AND RETICULOCYTES IN SICKLE CELL ANEMIA

Pereira-Martins DA[a], Coelho-Silva JL[a], Araújo AS[b], Peres JC[b], Bezerra MAC[a], Lucena-Araujo AR[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil*

Objective: In general, the phosphatidylserine (PS) exposure represents the major cause of blood cell adhesion to the vascular endothelium, and may contribute to vaso-occlusive crises and extravascular hemolysis in beta-hemoglobinopathies, including sickle cell anemia (SCA). This process may be potentiated by the SS-hemoglobin polymerization and significantly worsened in the absence of physiologic mechanism involved in PS internalization. In this context, members of the P4-type ATPase family constitute an important class of enzymes responsible for phospholipid translocation, and several studies have suggested that the low expression of the *ATP11C* gene (a specific member of the P4-type ATPase family) is associated with a higher rate of PS exposure in peripheral blood cells. Therefore, it is conceivable that lower *ATP11C* transcripts levels may act as an important molecular biomarker, indicating the increase of PS exposure. **Methods:** This study evaluated the gene expression profile of the *ATP11C* in granulocytes, mononuclear cells, and reticulocytes from 64 patients with SCA, median age: 31 years [15-61 years], 35 males (55%). In addition, 14 patients with beta-thalassemia and 16 healthy donors were enrolled. *ATP11C* transcript levels were analyzed by real-time quantitative PCR, using the mean value of the 18S ribosomal subunit as an endogenous control. These findings were also correlated with the main clinical complications in SCA. **Results and discussion:** *ATP11C* transcript levels were significantly lower in reticulocytes compared to granulocytes and mononuclear cells in SCA patients. Furthermore, it was shown that reticulocytes from patients with SCA had lower *ATP11C* transcript levels compared to reticulocytes from patients with beta-thalassemia and healthy volunteers. All patients with SCA were divided into quartiles of *ATP11C* expression to compare their clinical and laboratory features. The authors also explored *ATP11C* expression as a continuous variable, with logarithmically transformed values. No association was detected between *ATP11C* transcript levels and baseline patient features. Evaluated as a continuous variable, *ATP11C* transcript levels were correlated with indirect bilirubin levels (Pearson correlation coefficient, r = 0.59, 95% confidence interval (CI): 0.35-0.74). According to the clinical complications described in this cohort, 13 patients (20%) had leg ulcer only, followed by cerebrovascular disease (seven patients; 11%). Twenty-one patients (33%) had two or more complications, including osteonecrosis with acute chest syndrome or priapism, while 23 patients (36%) had no documented clinical complication. Patients in the fourth quartile (*i.e.*, those with the highest *ATP11C* levels) presented fewer clinical complications (12%) than patients in the third (19%), second (50%), and first quartiles (19%), although this difference did not reach significance (p = 0.054). Evaluated as a continuous variable, deregulated expression of *ATP11C* had no impact on the clinical outcome (p > 0.05). **Conclusion:** Although the limited number of patients and the lack of validation data in an independent cohort constitute the main limitations of this study, the results showed that *ATP11C* transcript levels are decreased in SS-genotyped cells, particularly in reticulocytes, and such decrease may be associated with higher rate of clinical complications in SCA. **Funding:** PPGG/UFPE, FACEPE, and CNPq.

72. POLIMORFISMO 4G/5G NO GENE PAI-1 E PRESENÇA DE ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO E SÍNDROME TORÁCICA AGUDA EM PESSOAS COM ANEMIA FALCIFORME

Salvarani M[a], Okumura JV[a], Belini-Junior E[a], Lobo CLC[b], Bonini-Domingos CR[a]

[a] *Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas (LHGDH), Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Na anemia falciforme, são frequentes as manifestações clínicas que podem estar relacionadas com eventos trombóticos, como a síndrome torácica aguda (STA) e o acidente vascular encefálico (AVE), que podem ser agravados por alterações no processo de coagulação. O inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) atua no processo de fibrinólise, regulando a ação do ativador do plasminogênio. O nível plasmático elevado de PAI-1 está associado a distúrbios na coagulação, que são estudados em diversas doenças, tais como doença coronariana e complicações gestacionais. O polimorfismo de inserção ou deleção (4G/5G) no gene PAI-1, em que o alelo 4G está associado a níveis elevados de PAI-1, é o mais estudado. No presente trabalho, verificamos a frequência do polimorfismo 4G/5G no gene PAI-1 em um grupo de pessoas com anemia falciforme e correlacionamos o polimorfismo com o risco de ocorrência de STA e AVE. Foram analisadas amostras de sangue periférico de 367 pessoas com anemia falciforme, provenientes do HEMORIO (RJ). As amostras foram submetidas aos testes de triagem para hemoglobinopatias e genotipadas por PCR-RFLP para confirmação da homozigose para a HbS e para o polimorfismo no gene PAI1. As manifestações clínicas foram elencadas a partir dos prontuários médicos, e ter a ocorrência de pelo menos um STA ou AVE bastou para a análise estatística. Foram encontrados 48 (13%) indivíduos com genótipo 4G/4G, 143 (39%) com o genótipo 4G/5G, e 176 (48%) com o genótipo homozigoto 5G/5G. Entre as 367 pessoas estudadas, 218 apresentaram STA, sendo 23 (10,6%) com o genótipo 4G/4G, 86 (39,4%) com genótipo 4G/5G e 109 (50%) com genótipo 5G/5G. Entre os que apresentaram AVE, foram encontrados 8 (11,1%) com o genótipo 4G/4G, 30 (41,7%) com 4G/5G e 34 (47,2%) homozigotos 5G/5G. A frequência alélica encontrada foi de 32,6% para o alelo 4G e 67,4% para o alelo 5G. As análises de *odds ratio (OR)* para a presença de STA apresentaram valores de OR 0,585 (IC 95% 0,3180 – 1,0760, p = 0,082) para 4G/4G *versus* outros genótipos, OR 1,224 (IC 95% 0,8057 – 1,859, p = 0,394) para o genótipo 5G/5G, e OR 1,052 (IC 95% 0,6856 – 1,613, p = 0,828) para o genótipo heterozigoto 4G/5G. Para a presença de AVE, as análises de *OR* apresentaram OR 0,7969 (IC 95% 0,3555 – 1,786, p = 0,698) para o genótipo 4G/4G, OR 0,964 (IC 95% 0,5754 – 1,615, p = 0,896) para o genótipo 5G/5G, e OR 1,150 (IC 95% 0,6811 – 1,943, p = 0,593) para o genótipo heterozigoto 4G/5G. Baseado nos resultados obtidos pela análise de *OR*, apesar de não haver significância, podemos concluir que, para esse grupo, a presença do alelo 4G não ofereceu risco para a ocorrência de STA e AVE. No entanto, neste estudo, foi encontrada uma baixa frequência do alelo 4G, menor do que as encontradas na literatura em estudos brasileiros e no exterior.

73. INVESTIGAÇÃO DE HEMOGLOBINAS VARIANTES E TALASSEMIAS EM POPULAÇÃO QUILOMBOLA DE CONCEIÇÃO DAS CRIOULAS, SALGUEIRO, PERNAMBUCO, BRASIL

Sá AKLBCE[a], Andreza RS[a], Arcanjo GS[b], Batista THC[b], Oliveira JMF[b], Martins DAP[b], Ribeiro MF[b], Araújo AS[c], Araujo ARL[b], Bezerra MAC[b]

[a] *Petri Laboratório, Petrolina, PE, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

A comunidade quilombola de Conceição das Crioulas fica no sopé da Serra do Umã, no município de Salgueiro (PE), e é habitada por descendentes de negros e índios que se estabeleceram na região. A população brasileira apresenta uma alta prevalência de hemoglobinapatias, incluindo hemoglobinas variantes e talassemias, em consequência do processo de miscigenação e dos grupos de raças negras provenientes das correntes escravistas ocorridas no processo de migração. Sabendo-se que a comunidade de Conceição das Crioulas é predominantemente afrodescendente, o nosso objetivo foi investigar a presença de hemoglobinas variantes e talassemias (alfa e beta) nesta população. Foram incluídos no estudo 739 indivíduos não aparentados que residem no distrito de Conceição das Crioulas, independentemente do sexo e da idade. Após realização do eritrograma, os indivíduos que apresentaram microcitose e hipocromia foram submetidos ao estudo do ferro e pesquisa da deleção α3,7Kb por gap -PCR. A presença das principais hemoglobinas variantes – hemoglobina S (HbS) e hemoglobina C (HbC) – e de níveis aumentados de HbA2 (para exclusão de β-talassemias) foi determinada por cromatografia líquida de alta pressão. Os indivíduos que apresentaram HbS foram confirmados por teste de solubilidade das hemoglobinas. A frequência de HbS foi de 7,84%, sendo quatro indivíduos apresentando genótipo SS e 54 com traço falciforme (hemoglobina AS). Não foram identificados indivíduos que apresentassem HbC e aumento de hemoglobina A2. Dos 739 indivíduos, 85 apresentaram microcitose e hipocromia, com uma frequência de alfa talassemia de 83,5% neste subconjunto, sendo os demais (16,5%) portadores de outras causas de microcitose e hipocromia (como a anemia ferropriva). A frequência de alfa talassemia na população total foi de 9,61%. No Brasil, estima-se que de 5% a 6% da população seja portadora do traço falciforme. No entanto, na população em estudo, a elevada frequência de HbS justifica-se pelo fato de a comunidade de Conceição das Crioulas ser homogênea e composta por afrodescendentes. A HbC tem origem no norte da África, e a β-talassemia, no Mediterrâneo; sendo assim, a ausência de HbC e β-talassemia corrobora o fato de que a população em estudo não é originária dessas regiões. Com isso, a importância deste trabalho está na detecção dos portadores de hemoglobinas variantes e talassemias, para início do tratamento médico adequado e encaminhamento dos indivíduos acometidos ao aconselhamento genético.

74. AVALIAÇÃO DE POLIMORFISMOS NO GENE ANXA2 COM O DESENVOLVIMENTO DO ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Borges-Medeiros RL[a], Pereira-Martins DA[a], Domingos IF[a], Hatzlhofer BLD[a], Azevedo RC[b], Anjos ACD[b], Araujo AS[b], Lucena-Araujo AR[a], Bezerra MAC[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: O acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico é a manifestação clínica mais debilitante que acomete principalmente crianças com anemia falciforme (AF). Diante do acometimento vascular dessa manifestação, é teoricamente possível que alterações em genes relacionados com a fibrinólise influenciem a estenose/oclusão dos vasos cranianos. Estudos demostram que camundongos nocautes para o gene ANXA2 apresentam acúmulo de fibrina, resultando na estenose vascular; deste modo, o gene ANXA2 parece ser um modulador genético promissor, tendo em vista a ação indispensável de sua proteína (anexina A2) na via fibrinolítica. Assim, considerando que pacientes com AF apresentam quadros clínicos variados, a identificação de alterações genéticas que influenciem na modulação desse subfenótipo é útil na melhoria da sobrevida dos pacientes. Aqui, avaliamos polimorfismos no gene ANXA2, correlacionando esses achados com o desenvolvimento do AVC isquêmico em pacientes com AF, de acordo com resultados do Doppler transcraniano (DTC). **Materiais e métodos:** Em nosso trabalho, 169 pacientes com AF, classificados de acordo com o DTC, foram avaliados de acordo com o desenvolvimento ou não do AVC e relacionados com dois *tag* -SNPs no gene ANXA2. A genotipagem dos polimorfismos IVS-14-1046 CT (rs7163836) e ANXA2 *5681 GA (rs7170178) foi realizada por PCR em tempo real (qPCR) utilizando sondas TaqMan®. **Resultados:** Nenhuma associação foi observada entre polimorfismo ANXA2 *5681 GàA (rs7170178), o DTC e o desenvolvimento do AVC. Do mesmo modo, o polimorfismo IVS-14-1046 CàT (rs7163836) não foi associado aos resultados do DTC; entretanto, pacientes homozigotos selvagens (CC) para este polimorfismo foram associados a uma maior frequência de desenvolvimento do AVC (p = 0,036) e menor tempo de desenvolvimento dessa manifestação (p = 0,038). **Discussão:** Apesar de nenhum dos dois SNPs serem conhecidos por afetar os níveis de expressão do gene ou a função proteica quando estudados isoladamente, é importante destacar que ambos são polimorfismos do tipo *tag* -SNPs, com frequência do alelo menos frequente, na população geral, de 36% (G) e 47% (T), respectivamente. Com isso, a presença desses polimorfismos pode indicar uma possível desregulação molecular do gene ANXA2, que pode ser decorrente da presença de outros SNPs representados pelos *tag*- SNPs estudados, sem necessariamente decorrer da alteração molecular promovida por eles. **Conclusão:** A crescente lista de potenciais genes ou polimorfismos candidatos que influenciam o AVC na AF requer abordagens integrativas entre si. Variações genéticas (incluindo a alfa-talassemia e o haplótipo do gene da globina β^S) devem ser avaliadas e combinadas a estudos relacionados, seguindo recomendações dos programas de transfusões e o STOP. Nesse cenário, essa iniciativa pode representar um significativo melhoramento para a prevenção do AVC primário, bem como de sua recorrência, provendo um melhor curso clínico para esses pacientes. **Palavras-chave:** Acidente vascular cerebral; Anexina A2; Marcadores genéticos; Anemia falciforme. **Apoio:** CNPq e PPGG.

75. ASSOCIAÇÃO ENTRE SÍNDROMES DE NOONAN E EVANS

Malheiros GC, Rabelo CA, Landi GGF, Calonio TT, Freitas APP

Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de associação entre as síndromes de Noonan e Evans em paciente feminina jovem. **Material e métodos:** Estudo descritivo constando de relato de caso e revisão de literatura nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde. Foram obtidos artigos originais científicos nas bases LILAC, SciELO, Scopus e PubMed. O limite temporal foi 2010, e os idiomas escolhidos foram português e inglês. **Resultados:** Paciente feminina jovem, diagnosticada na infância com síndrome de Noonan, procurou, em 2011, ambulatório de clínica médica por apresentar exames laboratoriais com hemoglobina de 3,7 g/dL. Foi tratada ambulatorialmente com sulfato ferroso 1 cp/dia VO por seis meses, não obtendo sucesso. No mesmo ano, internou na enfermaria de clínica médica do serviço, apresentando insuficiência respiratória, sepse pulmonar, encefalopatia hipoxêmica, varicela zoster e pancitopenia (trombocitopenia de 5.000 mil/mm^3). Foram solicitados hemotransfusão, que mostrou incompatibilidade do sistema ABO da paciente, e teste de Coombs direto, cujo resultado foi positivo, sendo feito o diagnóstico de síndrome de Evans. A paciente foi devidamente tratada na internação e recebeu alta com acompanhamento em ambulatório de Hematologia. Teve seguimento por dois anos, fazendo uso de corticoide e azatioprina, com resposta parcial e recaídas frequentes, com anemias intensas. Ocorreu hepatite medicamentosa com o uso de azatioprina, o que impediu a continuação do tratamento com esse medicamento. A paciente permaneceu dependente de corticoterapia em altas doses, com efeitos colaterais graves. Em 2013, apresentou piora do seu quadro clínico, quando foi solicitado exame de imagem que confirmou hepatoesplenomegalia. A partir disso, foi indicada, como parte da terapêutica, cirurgia para esplenectomia total; um resultado efetivo não foi obtido, e a doença recidivou novamente, com intensa anemia. A única alternativa possível no momento é a administração de cursos de rituximabe de 375 mg/m^2 de superfície corporal por semana, durante 4 semanas (4 doses IV). Segundo literatura médica, haveria grande possibilidade de remissão da doença por 36 meses. **Discussão:** A síndrome de Noonan é uma doença genética autossômica dominante. Até recentemente, seu diagnóstico era feito com base em características clínicas, porém o teste genético molecular atualmente fornece uma confirmação em 70% dos casos. Essa doença é causada por mutações nos genes da via RAS/MAPK, sendo as mais frequentes PTPN11, SOS1, RAF1 e KRAS. Variedades de tendências hemorrágicas são comuns, como deficiências de fatores VIII, IX e XI, trombocitopenia, doença de Von Willebrand e defeitos da função plaquetária. Já a síndrome de Evans é uma doença rara, caracterizada pelo desenvolvimento simultâneo ou sequencial de anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia imune e/ou neutropenia imune, sem etiologia subjacente conhecida. A associação entre essas duas síndromes ainda não havia sido descrita na literatura. **Conclusão:** O diagnóstico precoce da síndrome de Noonan é importante, porque cada paciente necessita de um regime de tratamento individual e tem um prognóstico e recorrência de risco diferentes. Além disso, dada a elevada prevalência de distúrbios hemorrágicos em indivíduos com essa síndrome, investigações hematológicas básicas, incluindo hemograma e exames de coagulação, devem ser realizadas nos pacientes.

76. INFLUÊNCIA DOS HAPLÓTIPOS S E DA TALASSEMIA ALFA NO PERFIL CLÍNICO DA ANEMIA FALCIFORME EM PERNAMBUCO, BRASIL

Hatzlhofer BLD[a], Pereira-Martins DA[b], Domingos IF[b], Falcão DA[b], Borges-Medeiros RL[b], Batista JVGF[b], Souza MB[b], Araujo AS[c], Lucena-Araujo AR[b], Bezerra MAC[b]

[a] *Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: A anemia falciforme (AF) foi a primeira doença monogênica humana a ser caracterizada em nível molecular. É uma doença de fenótipo variável, com complicações clínicas graves, que decorre do processo de vaso-oclusão e hemólise pela falcização dos eritrócitos. Com o objetivo de melhor compreender a diversidade fenotípica da doença e instituir medidas de prevenção e tratamento, diversos fatores preditivos estão sendo descritos como possíveis modificadores da evolução clínica da AF. Entre os mais conhecidos estão a coexistência com a talassemia alfa e os haplótipos do gene β^S; no entanto, a influência desses marcadores na clínica da AF ainda é uma questão controversa. Diversos estudos têm demonstrado que o haplótipo CAR está associado a maior incidência de complicações clínicas, além de ser considerado o haplótipo de pior prognóstico para a doença. Já a talassemia alfa pode estar relacionada com a diminuição da hemólise e melhor prognóstico. **Objetivo:** Avaliar a influência dos marcadores genéticos talassemia alfa e haplótipos do gene β^S nas manifestações clínicas da AF em pacientes do estado de Pernambuco. **Metodologia:** O estudo foi realizado no período de 2012 a 2016, e foram incluídos 714 pacientes portadores de AF acompanhados na Fundação HEMOPE. Os haplótipos do gene β^S foram determinados a partir da análise de 6 sítios polimórficos por PCR-RFLP, e a deleção alfa$^{3.7}$, por gap-PCR. As variáveis clínicas investigadas foram: dactilite, frequência de crises vaso-olclusivas, colelitíase, síndrome torácica aguda, úlcera maleolar (UM), osteonecrose, acidente vascular cerebral (AVC) e priapismo. Os dados clínicos foram obtidos por análise de prontuários e acompanhamento ao ambulatório. **Resultados:** A pesquisa molecular dos haplótipos β^S e da deleção alfa$^{3.7}$ foi realizada em 714 pacientes. O haplótipo CAR esteve presente na maioria dos pacientes (92,4%), e 56,5% dos pacientes apresentaram o haplótipo CAR em homozigose. A análise comparativa dos haplótipos não mostrou associação com nenhuma das manifestações clínicas estudadas. A deleção alfa$^{3.7}$ esteve presente em 181 (24,9%) pacientes. A presença desta deleção foi associada a um menor risco para o desenvolvimento de UM (p = 0,049, odds ratio [OR] = 0,55, intervalo de confiança [IC] 95% = 0,31-0,96), AVC (p = 0,009; OR = 0,35; IC95% = 0,16-0,77) e priapismo (p = 0,004; OR = 0,30; IC95% = 0,138-0,663). **Discussão:** Os resultados mostraram alta prevalência do haplótipo CAR no estado de Pernambuco; no entanto, na população estudada, esse marcador parece não influenciar no desenvolvimento das manifestações clínicas existentes na AF. A talassemia alfa foi relacionada com um papel protetor para as manifestações clínicas UM, AVC e priapismo, corroborando diversos estudos que descrevem o papel benéfico dessa mutação para a hemólise na AF. É importante ressaltar que nosso estudo é composto por uma população de pacientes heterogênea, por conta da grande miscigenação regional. Este fato chama a atenção para o real valor dos polimorfismos no desfecho clínico da AF em diferentes populações. **Palavras-chave:** Moduladores genéticos; Anemia falciforme; Complicações clínicas. **Apoio:** CNPq e UFPE.

77. HIGH LEUKOCYTE MITOCHONDRIAL DNA CONTENT IN SICKLE CELL DISEASE

Coelho-Silva JL[a], Pereira-Martins DA[a], Araújo AS[b], Anjos ACD[b], Bezerra MAC[a], Lucena-Araujo AR[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil*

Aims: Mitochondria are organelles whose major role is to generate cellular adenosine triphosphate and reactive oxygen species (ROS). Although a majority of proteins participating in the electron transport system are synthesized by nuclear DNA (nDNA), mitochondria possess their own genome, namely mitochondrial DNA (mtDNA), which exists as hundreds to thousands of copies per mammalian cell. A series of epidemiological studies have suggested that mtDNA content variations in peripheral leukocytes can be used as a biomarker to predict the impact of cellular stress and ROS production. Additionally, several studies have shown that aberrations in mitochondrial redox signaling and bioenergetics in sickle cell disease (SCD) contribute to worse clinical outcome in this disease. Therefore, it is conceivable that variations in mtDNA content may act as a signal of differential clinical course in SCD. The authors evaluated the mtDNA content in peripheral leukocytes from patients with SCD and healthy donors. These findings were also correlated with the main clinical complications in SCD. **Methods:** Four hundred and forty patients with SCD (279 patients with SS genotype, 88 HbSC, and 73 Sb thalassemia) with median age of 30 years, range, 5-77 years (and 224 [51%] male) were included. For comparisons, 154 age- and sex-matched healthy donors (hemoglobin profile AA) with no history of hematological disease were included. mtDNA content as determinate using quantitative real-time PCR. Briefly, the *CytB* gene was used to represent the mtDNA, and the *PK1* gene was used to represent the nDNA.

Relative mtDNA copy numbers were assessed after *CytB* normalization by the single-copy nuclear gene *PK1*. **Results:** First, the authors analyzed the mtDNA content from patients with SCD. Both SS and SC-genotyped patients presented higher mtDNA content compared to healthy donors ($p < 0.0001$). Next, it was shown that the Sb^{+mild} thalassemia patients had a lower mtDNA content compared to $Sb^{+severe}$ thalassemia and Sb^{0} thalassemia ($p = 0.004$). All SCA patients were divided by the median value of mtDNA content to compare their clinical and laboratory features. Patients with low mtDNA content exhibited significantly shorter overall survival (OS) (48 years, 95% confidence interval (CI): 45-50 years) than patients with high mtDNA content (58 years, 95% CI: 56-60 years; $p = 0.013$). The multivariate analysis revealed that low mtDNA content was independently associated with shorter OS (HR: 3.4, 95% CI: 1.3-8.9; $p = 0.012$), considering leukocyte count, hemoglobin (Hb) levels, and cholelithiasis as confounders. Of interest, mtDNA content levels were associated with lower Hb levels and higher hemolysis serum markers (reticulocyte count and indirect bilirubin) in Sb thalassemia patients ($p < 0.05$). **Conclusions:** To the authors' knowledge, this study was the first to evaluate the mtDNA content in patients with SCD and to link these findings to clinical outcome. Although the lack of functional assays in sickle erythroid precursors constitutes the main limitation of this study, the first evidence has been provided that mtDNA content is differentially distributed in SCD-genotype leukocytes. The mechanisms underlying the clinical importance of mtDNA in SCD remain to be elucidated. Future studies may provide a better understanding of the mtDNA content in SCD by studying the influence of mtDNA on clinical outcome in patients, both at steady state and under acute clinical manifestations.

78. SOBREVIDA EM USUÁRIOS DE HIDROXIUREIA COM DOENÇA FALCIFORME

Neto ATDS, Araujo OMR, Ivo ML

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

Objetivo: Estimar a sobrevida em usuários de hidroxiureia com doença falciforme. **Método:** Coorte retrospectiva, de 1980 a 2010, em pacientes internados em dois hospitais públicos de ensino. A coleta de dados foi realizada nos Serviços de Arquivo Médico (SAME) dos referidos hospitais entre os meses de novembro de 2010 a outubro de 2011, por meio de consulta aos prontuários de pacientes com hemoglobinopatias atendidos nos Serviços de Hematologia. As variáveis para caracterização da amostra foram: diagnóstico médico, gênero e idade. Para estimar a sobrevida, as variáveis foram: data do diagnóstico; tempo de acompanhamento após admissão no serviço; desfechos; uso ou não de hidroxiureia (HU); dosagem inicial e final da HU; idade no momento da indicação do fármaco; níveis de hemoglobina fetal (HbF) antes e após o uso de HU. Foram incluídos 63 pacientes com doença falciforme. Determinou-se a probabilidade de sobrevida com Kaplan-Meier, cálculos de sobrevida (SPSS versão 10.0), comparação entre curvas de sobrevida e método Log Rank. Nível de significância $p = 0,05$. **Resultados:** Dos 63 pacientes, 55 (87%) tinham anemia falciforme, sendo 39 em uso de hidroxiureia, média de idade na instituição do fármaco de 20,0 ± 10,0 anos e dosagem média de 17,37 ± 5,4 a 20,94 ± 7,2 mg/kg/dia. Com relação a Hb F antes do uso de HU, obteve-se a média de 7,73 ± 5,1 e, após o uso, houve aumento significativo para 14,31 ± 7,4, $p < 0,001$. Na comparação entre usuários e não usuários de hidroxiureia, a curva de sobrevida foi maior nos usuários ($p = 0,014$). Ao estabelecer a sobrevida global por gênero, não houve diferença estatisticamente significativa entre homens e mulheres (Log Rank = 0,114). **Conclusão:** Os resultados demonstram a efetividade do uso da HU em uma coorte retrospectiva com média de seis anos de exposição ao fármaco. Na comparação entre os grupo de usuários e não usuários de HU, a curva de sobrevida é maior nos usuários, não havendo associação entre tempo de uso e sobrevida entre os gêneros.

79. PEPTÍDEO NATRIURÉTICO: POSSÍVEL BIOMARCADOR DE GRAVIDADE DA ANEMIA FALCIFORME?

Biassi TP, Cabanas-Pedro AC, Dutra VF, Silva AMF, Mecabo G, Figueiredo MS

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

A hipertensão pulmonar (HP) é complicação comum na anemia falciforme (AF) e está associada a pior prognóstico. A determinação da velocidade de regurgitação da tricúspide (VRT) no ecocardiograma (ECO) tem sido validada como método útil de rastreio para HP em adultos com AF. VRT igual ou superior a 2,5 m/s é sugestiva de HP, com prevalência de 30%. Em contraste, estudos recentes relataram que o ECO tem valor preditivo positivo de 25% para o diagnóstico de HP em relação ao cateterismo (padrão ouro). Sendo o ECO um exame operador-dependente e o cateterismo um método invasivo para confirmação da HP, a identificação de fatores preditivos capazes de auxiliar no diagnóstico da HP se torna desejável. O BNP (*brain natriuretic peptide*) tem sido investigado como biomarcador de pior prognóstico cardiovascular/renal. No entanto, sua importância na AF é desconhecida. **Objetivo:** Investigar se os níveis séricos do BNP poderiam estar associados a fatores de pior prognóstico em pacientes adultos com AF. **Casuística e métodos:** Foram avaliados 68 indivíduos com AF acompanhados no Serviço de Hematologia da EPM/UNIFESP. O BNP (pg/mL) foi dosado por método imunoenzimático. Presença de HP (VRT ≥ 2,5 m/s) e disfunções sistólica e/ou diastólica determinadas por ECO. Foi aplicada a formula CKD-EPI, sem correção para etnia, para calcular a taxa de filtração glomerular (TFG, mL/min/1,73 m^2). Os indivíduos foram divididos em 2 grupos de acordo com o percentil 75% da dosagem de BNP, sendo que G1 = indivíduos com valores de BNP abaixo de 75% (< 58), e G2 é o grupo com BNP ≥ 58. Os dados foram analisados pelos testes de Mann-Whitney, Fisher e Spearman. **Resultado:** No grupo total de pacientes, observamos: mediana de idade de 27 (IQR 22-33) anos, mediana de BNP foi 38 (IQR 22-58); mediana de VRT 2,3 (IQR 2,1-2,5) e mediana de TFG 135 (IQR 123-147); 28% dos pacientes não faziam uso de hidroxiureia (HU). Dois indivíduos (3%) apresentaram disfunção diastólica, e nenhum teve disfunção sistólica. Observamos correlação fraca entre idade e BNP ($r = 0,26$; 95%IC: 0,02-0,48; $p = 0,02$) e entre VRT e BNP ($r = 0,25$; 95%IC: 0,01-0,47; $p = 0,03$). Não houve correlação entre TFG e BNP. Quando comparados os grupos G1 e G2, não foi observada diferença significativa entre idade, uso de HU e TFG. Observamos maior mediana de VRT no G2 (2,5; IQR 2,1-2,7) em comparação ao G1 (2,2; IQR 2,0-2,5), $p = 0,03$. No entanto, a frequência de HP não foi diferente entre grupos (G1 = 31%; G2 = 53%, $p = 0,10$). **Discussão e conclusão:** O BNP e NT-proBNP são moléculas provenientes da degradação enzimática de ProBNP. Ambas têm sido investigadas como biomarcadores de pior prognóstico, já que altos níveis destas moléculas estão associados à cardiopatia e falência renal. Trabalho anterior de Machado (2010) mostrou que medidas elevadas de NT-proBNP em pacientes com AF poderiam ser fator preditivo, independentemente de mortalidade. Em nosso estudo, observamos relação entre aumento de BNP e aumento de VRT, correlação fraca entre essas variáveis, mas não obtivemos elevação significativa de HP no grupo com BNP elevado. Por outro lado, é sabido que a medida de VRT acima de 2,5 m/s tem se mostrado valor de mau prognóstico, independentemente da presença real de HP. Assim, mesmo sem observarmos maior frequência de HP no grupo de BNP elevado, nossos achados corroboram os dados de Machado, mostrando que peptídeos natriuréticos podem se tornar marcadores úteis de gravidade nesse grupo de pacientes.

80. USO DE BLOQUEADORES DA ANGIOTENSINA NA NEFROPATIA FALCÊMICA

Dutra VF, Biassi TP, Silva AMF, Figueiredo MS

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

As principais complicações renais da anemia falciforme (AF) são hiperfiltração glomerular e microalbuminúria (mAlb), ambas associadas a evolução para insuficiência renal crônica (IRC) e consequente elevação da morbimortalidade desses pacientes. Desde a década de 1990, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (iECA) e bloqueadores do receptor da angiotensina (BRA) têm sido usados na tentativa de atenuar a mAlb e postergar a evolução para IRC. Os poucos estudos existentes que sugerem essa conduta foram realizados em número limitado de pacientes, enquanto a revisão da Cochrane concluiu que não há evidência suficiente que confirme os benefícios desse tratamento. **Objetivo:** Análise do efeito do iECA/BRA na albuminúria e na taxa de filtração glomerular (TFG) de pacientes com AF. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, com consulta de prontuários de pacientes do ambulatório de Hemoglobinopatias da EPM/UNIFESP. Foram avaliados 144 portadores de anemia falciforme ou S-beta talassemia quanto à presença de albuminúria. Foram excluídos: indivíduos com hipertensão arterial sistêmica, pacientes sem adesão ao tratamento com iECA/BRA, uso da medicação há menos de 6 meses e aqueles que iniciaram tratamento em

outro serviço. A albuminúria foi determinada pela relação mAlb e creatinúria (mg/g) em urina isolada. Os pacientes foram agrupados, de acordo com o sexo (homens e mulheres, respectivamente), em: a) macroalbuminúria: > 200 e > 300; b) mAlb: 20-200 e 30-300; c) normal-alto: 10-19 e 15-29; d) normal: < 10 e < 15. A TFG (mL/min/1,73 m^2) foi calculada pela fórmula CKD-EPI, sem correção para etnia, considerando-se hiperfiltração se TFG > 120 e IRC se TFG < 90. Os exames foram avaliados em dois momentos: 1) basal: antes do início da medicação, e 2) final: último valor inserido no prontuário. Análise estatística: teste pareado de Wilcoxon. Os resultados foram expressos em mediana (intervalo interquartil). **Resultados:** A prevalência de albuminúria no grupo total de pacientes foi de 31,2% (45 pacientes), e foram incluídos 27 pacientes (enalapril = 25, losartana = 2). A mediana de idade ao início da medicação foi 25 anos (21-31), e a mediana de uso do medicamento foi 45 meses (24-64). As medianas de albuminúria basal e final foram, respectivamente, 113 (48-391) e 40 (14-119), p = 0,115. Na avaliação basal, 9 pacientes tinham macroalbuminúria, 15 mAlb e 3 normal-alto, enquanto na avaliação final o número de indivíduos foi de 4 com macroalbuminúria, 14 com mAlb, 4 normal-alto e 5 normais. Em relação à TFG basal, 25 pacientes foram classificados como hiperfiltradores, um como normal e um como IRC. Na TFG final, foram observados 22 hiperfiltradores e 5 normais. A mediana de TFG basal foi 137 (130-147), e de TFG final, de 130 (121-138), p = 0,004. **Discussão e conclusão:** A prevalência de albuminúria encontrada assemelha-se aos dados de literatura (17-33%). Embora não tenha sido observada diferença estatística entre albuminúria basal e final, chama atenção o fato de 5 pacientes terem normalizado seus níveis de albuminúria. Observou-se significativa diminuição da TFG com o uso da medicação, no entanto, ainda não está estabelecido se esta ocorreu por ação da terapia com iECA/BRA ou se foi consequência da progressão natural da nefropatia falcêmica observada após os 30 anos de idade. Com a maior sobrevida desses pacientes, são fundamentais condutas de prevenção que diminuam a morbi-mortalidade, daí a importância de mais estudos nessa área.

81. ANEMIA FALCIFORME: PERFIL DE UM GRUPO DE PACIENTES ACIMA DE 40 ANOS

Dutra VF, Silva AMF, Biassi TP, Figueiredo MS

Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Até a década de 1970, a anemia falciforme (AF) era considerada quase que exclusivamente uma doença de crianças, em consequência da baixa expectativa de vida. Com o melhor entendimento da fisiopatologia e a oferta de suporte clínico mais adequado, em 2014 a sobrevida estimada foi de 56 anos, ainda bastante inferior à da população geral (75 anos). O aumento da sobrevida torna necessária maior atenção às complicações relacionadas à própria doença quanto ao envelhecimento. **Objetivo:** Analisar o perfil clínico-laboratorial de pacientes com AF acima de 40 anos, atendidos em um único centro. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo, com revisão de prontuário, em pacientes com AF acima de 40 anos, em seguimento regular no ambulatório de Hemoglobinopatias da UNIFESP. Parâmetros avaliados: creatinina sérica (Cr, mg/dL); taxa de filtração glomerular (TFG, mL/min/1,73 m^2) por CKD-EPI, sem correção para etnia: hiperfiltração se TFG > 120, insuficiência renal crônica (IRC) se TFG < 90; albuminúria, hipertensão pulmonar (velocidade de refluxo tricúspide: VRT ≥ 2,5 m/s ao ecocardiograma), hipertensão arterial sistêmica (HAS), tratamento atual. Foram considerados os dados mais recentes. **Resultados:** Foram incluídos 22 pacientes com AF (1 com S-beta talassemia), 71% do gênero feminino, mediana de idade de 56 anos (40-73 anos). Medianas de Cr de 0,72 (0,27-2,27) e do CKD-EPI de 103,5 (23-138). Onze (50%) apresentaram TFG normal, 7 (31,8%) IRC leve (TFG entre 60-89), 1 (4,5%) com IRC moderada (TFG entre 30-59), 1 (4,5%) com IRC grave (TFG entre 15-29) e 2 (9%) com hiperfiltração. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes (10/18) apresentavam albuminúria, 52,6% (10/19) apresentam hipertensão pulmonar e 27,3% (6/22) estão em tratamento para HAS. Outras manifestações observadas: 1 indivíduo com fibrilação atrial, 1 com transplante renal e 2 com acidente vascular cerebral isquêmico prévio (aos 23 e 32 anos). Com relação ao tratamento da AF, 54,5% estão em uso de hidroxiureia, 27,3% em transfusão crônica e 18,2% sem tratamento. **Discussão e conclusão:** Pacientes com AF acima de 40 anos correspondem a 14,5% do total de pacientes atendidos em nosso centro, com projeção de aumento nos próximos anos. A maior frequência de pacientes femininos deve-se, provavelmente, à maior adesão terapêutica por parte das mulheres. De modo semelhante a trabalhos de literatura, esse subgrupo apresenta baixa frequência de hiperfiltração (9%), aumento da frequência de IRC e elevada frequência de hipertensão pulmonar, conhecido preditor de gravidade. A prevalência de albuminúria encontrada assemelha-se a dados de literatura (> 50% em pacientes com 36 ou mais anos). De modo geral, observamos a necessidade de mais estudos em indivíduos com essa faixa etária, com o intuito de identificar intervenções clínicas precoces e determinar fatores relacionados a maior sobrevida. Ressaltamos, ainda, a importância de uma atenção especializada nesse grupo de indivíduos.

82. ANEMIA AUMENTA A FREQUÊNCIA DE MOVIMENTOS PERIÓDICOS DE PERNAS EM ADULTOS COM DOENÇA FALCIFORME

Cabanas-Pedro AC[a], Roizenblatt S[b], Biassi TP[a], Silva AMF[a], Tufik S[b], Figueiredo MS[a]

[a] *Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Psicobiologia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*

Movimentos periódicos de pernas (MPP) são episódios que ocorrem durante o sono, quando membros inferiores apresentam movimentos repetitivos a cada 20-40 segundos. De etiologia ainda não esclarecida, sabe-se que podem estar relacionados a distúrbios do sono, anormalidades metabólicas, doenças neurológicas, uso de medicamentos e anemia ferropriva. A associação com doença falciforme (DF) e MPP não é bem compreendida, uma vez que trata-se de uma condição em que o nível sérico de ferro é alto. Elevada prevalência de MPP tem sido observada em crianças DF, mas os dados em adultos são conflitantes. **Objetivo:** Analisar a frequência de MPP em adultos com DF, identificando possíveis fatores associados. **Métodos:** Inclusão: adultos com DF em acompanhamento regular na EPM/UNIFESP. Exclusão: gravidez, crises álgicas e transfusão nos últimos 3 meses. Foram avaliados hemograma, reticulócitos, bilirrubina indireta (BI), desidrogenase lática (DHL), ferritina, saturação da transferrina (sTf), antecedente de AVC e presença de hipertensão pulmonar (HP, PAP > 30 mmHg). Os distúrbios do sono foram avaliados por polissonografia (Somnologica, Embla®). Este estudo foi aprovado pelo CEP, e todos os pacientes concordaram em participar. **Resultados:** Foram avaliados 99 pacientes, 59% do sexo feminino, mediana de idade 28 (18-67) anos, 61 (62%) em uso de hidroxiureia (HU). Foram considerados como tendo MPP os indivíduos com ≥ 5 eventos/h, correspondendo a 69 (70%) pacientes. Estes foram classificados como grau leve 32 (33%), moderado 20 (20%) e grave 17 (17%). Não houve diferença na frequência de MPP segundo o sexo e o genótipo (anemia falciforme, S-beta-talassemia ou doença SC). Comparando os grupos com MPP (G1) e sem MPP (G2), não observamos diferença nas dosagens de reticulócitos, BI, DHL, ferritina e sTf. Alguns parâmetros do sono (eficiência do sono, tempo acordado após o início do sono, índice de apneia e hipopneia e de dessaturação da oxi-hemoglobina) também não foram diferentes entre os grupos. O G1 apresentou maior volume corpuscular médio (VCM) do que o G2 (p = 0,04) e menor nível de hemoglobina (Hb) (p = 0,02). O índice de despertares intermitentes foi maior no G1 em relação ao G2 (p = 0,03), enquanto o tempo total de sono apresentou relação inversa (p = 0,04). Antecedente de AVC e presença de HP não foram diferentes entre G1 e G2. A presença de anemia mais grave, considerando-se Hb < 10 g/dL como ponto de corte, mostrou um OR = 3,6 (95%CI: 1,47-9,20, p = 0,006). **Discussão e conclusão:** Considerando-se que a frequência de MPP na população normal varia entre 4-11%, observamos neste estudo que os portadores de DF apresentam uma elevada frequência desta manifestação, diferindo de trabalho recente (Sharma et al., 2015). Embora os fatores desencadeantes de MPP ainda não sejam conhecidos, nesse estudo o MPP se relacionou com pior anemia e maior VCM. Sabendo que a maioria dos pacientes analisados faz uso de HU, que aumenta o VCM e está indicada em pacientes mais graves, podemos questionar uma possível relação entre MPP e evolução clínica. Em crianças, a presença de MPP se correlacionou com AVC, dado não observado neste estudo. Tanto os MPPs quanto os despertares intermitentes favorecem a fragmentação do sono, o que se associa a fadiga, sonolência diurna e déficit de atenção. São necessários mais estudos para esclarecimentos das consequências dessas alterações em adultos com DF.

83. CONSTRUÇÃO DE MATERIAIS DE APOIO NO AMBULATÓRIO DE NUTRIÇÃO: RELATO DE EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM DOENÇAS HEMATOLÓGICAS NO RIO DE JANEIRO

Cardozo AB[a], Marzullo J[b], Knust K[a], Lanziani R[c], Cordovil K[c], Carvalho EMMS[c], Haiut M[c], Souza MB[c]

[a] *Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Universidade Veiga de Almeida (UVA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[c] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução: A participação do nutricionista em equipes multiprofissionais em âmbito hospitalar está estabelecida em sua formação acadêmica, capacitando-o para a realização de diagnóstico nutricional individualizado para intervenções que impliquem prescrições e orientações dietéticas adequadas à realidade de cada paciente. As orientações nutricionais (ONs), sempre utilizadas rotineiramente no Serviço de Nutrição e Dietética do HEMORIO, são instrumentos importantes na prática do nutricionista clínico, com o objetivo de exercer influência no comportamento alimentar das pessoas a curto, médio ou longo prazos. O uso de ONs como materiais de apoio em serviços de Nutrição permite a promoção de saúde e bem-estar e a prevenção de agravos. Sabe-se que determinadas práticas alimentares têm repercussões importantes no estado da saúde da população e constituem fatores protetores de condições mórbidas, como as doenças metabólicas e neoplasias, entre outras. **Objetivo:** Relatar a experiência da construção de materiais de apoio no ambulatório de Nutrição de um centro de referência em doença hematológica. **Métodos:** Tratou-se de um trabalho qualitativo, descritivo, tipo relato de experiência, desenvolvido no estágio acadêmico de Nutrição Clínica, no período de fevereiro a junho de 2016, quando foram produzidas ONs com base nas demandas observadas no Ambulatório de Nutrição de um centro de referência em hematologia no Rio de Janeiro. A produção de novas orientações e/ou reformulações das mesmas foi realizada por meio de pesquisa bibliográfica em bases de dados de artigos científicos online e de materiais impressos, como livros e manuais. Todo o material produzido no período foi denominado como Orientações Nutricionais em Construção (ONCs), que, depois de finalizadas foram renomeadas ONs para uso definitivo no Serviço Ambulatorial de Nutrição. Todas as ONs foram organizadas com a mesma padronização de layout, com figuras ilustrativas para torná-las mais lúdicas, e planejadas com a utilização de linguagem acessível ao público atendido. **Resultados e discussão:** Nessa experiência, foi proposta a elaboração de 24 ONs, e 22 ONs foram finalizadas, sendo 5 específicas para doenças hematológicas e 17 não específicas. Do total das orientações, 91% foram reformuladas (n = 20) e somente 2 novas foram produzidas. As ONs produzidas foram: específicas (anemia ferropriva; deficiência de G6PD, doença falciforme com transfusão, doença falciforme sem transfusão, corticoides e neutropenia) e não específicas (constipação instestinal, colite, esofagite + refluxo + hérnia de hiato, esteatose hepática, diarreia, dieta hipolipídica, higienização dos alimentos, hiperglicemia, disbiose, hipertensão arterial, ácido úrico elevado, hipertrigliceridemia, alimentação saudável no exercício físico, insuficiência renal crônica, alimentos ricos em potássio e sal/edema). Do ponto de vista quantitativo, conseguiu-se alcançar um bom aproveitamento da proposta apresentada, chegando a mais de 90% do total planejado. Com relação aos aspectos qualitativos, houve dificuldade na pesquisa para construção do material, principalmente nas ONs específicas. **Conclusão:** A realização dessa atividade proporcionou a construção de ONs específicas em Hematologia, e nota-se a necessidade do conhecimento mais aprofundado sobre as doenças hematológicas.

84. CHOLELITHIASIS AND ITS COMPLICATIONS IN SICKLE CELL DISEASE AT THE CLINICAL HOSPITAL OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF TRIÂNGULO MINEIRO (UFTM)

Martins RA, Soares RS, Barbosa VF, Silva SS, Moraes-Souza H, Martins PRJ

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

Introduction: The clinical manifestations of sickle cell disease are related to the polymerization of hemoglobin S. The chronic hemolysis caused by this condition generally causes the formation of gallstones that can migrate and block the common bile duct, leading to an acute abdomen. **Objective:** This study aimed to evaluate the profile of patients with sickle cell disease and cholelithiasis. **Methods:** Patients with sickle cell disease were separated into groups according to the presence or absence of cholelithiasis. Socio-epidemiological and clinical characteristics, such as gender, age, use of hydroxyurea, and the presence of other hemoglobinopathies were researched in the medical records of patients. **Results:** One hundred and seven patients with sickle cell anemia were treated at this institution. Of these, 27 (25.2%) had cholelithiasis. The presence of cholelithiasis was higher in the 11-29 age group than in those younger than 11 years and over 29 years. No association was found for the presence of cholelithiasis with gender, use of hydroxyurea, or association with hemoglobin, SS, SC, or S beta-thalassemia. Sixteen of the patients had to be submitted to cholecystectomy and 14 of the surgeries were performed by laparoscopy. Complications were observed in three patients and one patient died for reasons unrelated to the surgery. **Discussion and conclusion:** One quarter of patients with sickle cell disease had gallstones; their presence was higher among patients aged 11-29 years. Patients should be monitored from childhood to prevent cholelithiasis; pre-, intra- and postoperative care is mandatory to reduce the risk of complications for these patients. **Keywords:** Sickle cell disease; Chronic hemolysis; Cholelithiasis; Treatment.

85. PODE O CONTEÚDO DE GORDURA HEPÁTICA INTERFERIR NA MEDIDA DE T2* DURANTE A QUANTIFICAÇÃO DO FERRO HEPÁTICO?

Loggetto SR[a], Fernandes JL[b], Pinto GAH[c], Purini MC[a], Junqueira FP[c]

[a] *Centro de Hematologia de São Paulo (CHSP), São Paulo, Brasil*
[b] *Imagem Cardiovascular, Instituto de Ensino e Pesquisa Jose Michel Kalaf, Campinas, SP, Brasil*
[c] *Delboni Auriemo Medicina Diagnóstica (DASA), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: A dosagem de ferro (Fe) tecidual com ressonância magnética pela técnica T2* é um procedimento não invasivo para avaliação do miocárdio e do fígado de pacientes regularmente transfundidos. O objetivo deste estudo foi avaliar se as concentrações de Fe obtidas utilizando-se sequências convencionais T2* sofrem interferência por conta da esteatose hepática, comparando-se os valores com medidas de software comercial que permite a separação automática entre Fe e gordura. **Material e métodos:** Foram avaliados 26 pacientes com indicação para a quantificação de sobrecarga hepática de Fe, incluindo hiperferritinemia sérica, hemocromatose primária, anemia falciforme e talassemia maior, utilizando-se um *scanner* de 1,5T (GE Optima 450). Em todos os pacientes, foi adquirida uma imagem axial do fígado usando sequência gradiente echo (GRE) T2* em apneia única, com saturação de gordura, seguida de imagens usando sequência volumétrica tridimensional (IDEAL-IQ, GE Healthcare). Para a sequência de T2*, uma região de interesse (ROI) foi desenhada no lobo direito do fígado, e a intensidade média do sinal para cada tempo de eco (TE) foi usada para cálculo da curva de decaimento de T2* com truncamento para corrigir níveis elevados de Fe. Para a sequência comercial, mapas automáticos de R2* e porcentagem de gordura (%) foram criados automaticamente pelo software, e um ROI nos mesmos locais da sequência convencional foi traçado sobre esses mapas para obter R2* (1/T2*) e os valores percentuais de fração de gordura (FG). Os pacientes foram divididos de acordo com FG (anormal > 10%) e concentração de Fe hepático (normal se T2* > 11,4 ms). Os valores de T2* usando os dois softwares foram comparados de acordo com a gordura e a concentração de Fe do fígado. **Resultados:** A idade média foi 44 ± 14,2 anos; 73% sexo masculino. A média de T2* foi de 17,1 ± 8,0 ms para software comercial com separação entre água e gordura *vs.* 15,6 ± 7,0 ms para GRE-T2* (p = 0,01). No grupo com alta concentração de Fe no fígado (n = 12), essa diferença não foi significativa, com uma diferença média de -0,49 ms (95% dos limites: -2,5 e 1,5 ms). Discrepâncias significativas nos valores de T2* só foram observadas em pacientes com baixa concentração de Fe hepático (n = 14), com diferenças de -2,3 ms (95% dos limites: -9,1 e 4,5 ms, p = 0,03). A FG global mediana foi de 9,5% (IQR 4,0-16,0%), com diferenças significativas nas medidas de T2* observadas apenas no grupo com alta FG (17,0 ± 7,5 ms *vs*. 14,4 ± 5,3 ms, p = 0,01). No grupo com FG normal (n = 13), não foram encontradas diferenças no T2* (17,1 ± 8,8 ms *vs*. 16,9 ± 8,3 ms, p = 0,59). **Discussão:** Os achados demonstram que a esteatose hepática pode ser um fator de interferência na medida do T2* hepático apenas em pacientes com valores normais de Fe no fígado, e em grau clinicamente pouco relevante. Nos pacientes com sobrecarga de Fe, não há alteração da medida de modo significativo, sendo as medidas de T2* semelhantes mesmo na presença da esteatose. Assim, ambas as sequências foram consideradas adequadas para a mensuração das concentrações de Fe em pacientes com sobrecarga de Fe e esteatose concomitante, com a van-

tagem do IDEAL-IQ mensurar a percentagem da gordura hepática. **Conclusão:** A medida de T2* hepático tradicional não sofre interferência pela esteatose hepática quando há a presença de algum grau de sobrecarga de Fe, com discreta variação apenas nas situações de normalidade.

86. PERFIL REPRODUTIVO DE MULHERES PORTADORAS DE DOENÇA FALCIFORME ATENDIDAS EM UM CENTRO DE HEMATOLOGIA NA CIDADE DO RECIFE: UM ESTUDO TRANSVERSAL

Silva FAC[a], Costa MFH[b], Oliveira ACPL[a], Dias MLG[a], Gomes MLRP[a], Ferreira ALCG[b], Souza AI[b]

[a] *Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife, PE, Brasil*
[b] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*

Objetivos: Descrever as características sociodemográficas, clínicas e reprodutivas de mulheres em idade fértil portadoras de doença falciforme (DF), e relacioná-las com seus genótipos. **Material e métodos:** Estudo transversal com 158 mulheres na menacme (10-49 anos), portadoras de DF (HbSS, HbSC, Hb SD, HbSβ), acompanhadas no ambulatório de hemoglobinopatias de um centro de Hematologia do Recife, no período de setembro de 2015 a abril de 2016. Os dados foram coletados por meio de formulário, preenchido no dia da consulta das pacientes. A análise dos dados foi realizada por meio do programa Epi-Info®, versão 7.2. **Resultados:** Do total de pacientes, 58,9% apresentaram idade entre 20 e 34 anos; 63,46% eram de cor parda; 59,53% tinham de 10 a 12 anos de estudo; 36,71% eram aposentadas; 56,9% referiam renda familiar mensal de até um salário mínimo. A média da idade do diagnóstico foi 6,5 anos. A distribuição pelos genótipos foi: 134 pacientes (84,8%) portadoras de anemia falciforme (AF), 12 pacientes (7,6%) tinham doença SC, e 12 pacientes (7,6%) tinham outros genótipos da DF. A média de idade da menarca foi de 15 anos para pacientes com AF, 12,5 anos para aquelas com doença SC e 15 anos para outros genótipos. A média da idade da coitarca foi de 18 anos para pacientes de genótipos SS e SC e 17 para os outros. Já em relação à idade da primeira gestação, a média foi de 22 anos para mulheres SS, 21 para SC e 18 para os outros genótipos. O número médio de gestações foi de 1,75 gestação, sem diferença entre os genótipos. Quando o método contraceptivo foi relacionado à frequência de crises álgicas no último ano, 16,6% das usuárias de progesterona isolada tiveram mais de 4 episódios/ano, e entre as que usavam método hormonal combinado, 60% delas tiveram mais de 4 crises álgicas/ano, porém sem diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (p = 0,072). **Discussão:** Os resultados encontrados corroboram outros resultados na literatura, que sugere que, atualmente, essa população apresenta maior número de anos de estudo, baixa renda mensal e dificuldade de inserção no mercado de trabalho. A média de idade do diagnóstico foi distante do período neonatal, provavelmente pelo fato de a maioria da população ter nascido antes da instituição da triagem neonatal universal para hemoglobinopatias. Quando analisados os dados comparando os diversos genótipos, a AF apresentou significância estatística, sobre os outros genótipos da DF, em relação ao retardo na idade da menarca (p = 0,001) e menor número de gestações (p = 0,047); entretanto, não há essa diferença em relação à idade da coitarca (p = 0,58) e número de filhos vivos (p = 0,35). Ao ser avaliada associação entre uso de progestágeno isolado e diminuição da frequência de crises álgicas, apesar da diferença percentual em relação aos outros métodos, não houve signicância estatística (p = 0,072). **Conclusão:** Neste estudo, o genótipo SS, embora possa influenciar o número de gestações, não parece relacionado à diminuição do número de filhos vivos em comparação com os outros genótipos da DF. São necessários estudos prospectivos, com número maior de participantes, para corroborar tal evidência e comparar a influência dos diversos métodos contraceptivos na melhora da frequência das crises álgicas.

87. ACUPUNTURA NO TRATAMENTO DA DOR EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Morais SC[a], Biassi TP[a], Oliveira FC[b], Yamamura Y[b], Figueiredo MS[a]

[a] *Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Departamento de Oncologia Clínica e Experimental, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Disciplina de Ortopedia, Departamento de Ortopedia e Traumatologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Avaliar o impacto na variação da escala analógica da dor causada pela acupuntura em pacientes com doença falciforme em vigência de dor. **Material e métodos:** Pacientes com diagnóstico de doença falciforme (DF), que aguardavam a consulta de rotina no Ambulatório de Anemia Hereditária da Unifesp, foram questionados se apresentavam dor naquele momento, independentemente da dor ser crônica ou aguda. Para aqueles com resposta afirmativa, foi oferecida analgesia por meio da acupuntura. Foram utilizadas agulhas de acupuntura de 0,30 x 40 mm e 0,18 x 8 mm, estéreis e descartáveis. Foi aplicado questionário de dados clínicos e a escala analógica da dor, esta última em três momentos: antes e logo após a aplicação e quando eram retiradas as agulhas (aos 15 minutos). Independentemente do local ou do tempo de dor, três agulhas foram usadas: uma no ponto Ptério, uma agulha no ponto Lambda, e outra em microssistema nasal. Os dois primeiros pontos são localizados na cabeça, e o último no osso nasal. Na semana seguinte, foi feito contato com os pacientes envolvidos. Aqueles que se mantiveram sem nenhuma dor receberam novo contato na segunda semana pós-tratamento. Em todas as ligações, a intensidade da queixa álgica foi quantificada segundo a escala analógica. **Resultados:** Foram atendidos 26 pacientes com DF, em um total de 28 queixas álgicas, sendo que um dos pacientes apresentava queixa em 3 regiões. Características da amostra: a) mediana de idade de 34 anos; b) 38% dos pacientes (10/26) estavam em uso de hidroxiureia; c) intensidade mediana de dor na escala analógica foi de 7 (2 a 10); d) 43% das queixas álgicas tinham até sete dias de duração. Todos os atendidos apresentaram redução na intensidade da dor após aplicação de agulhas, sendo que 24 queixas álgicas (86%) saíram sem dor nenhuma. A variação na diminuição de dor foi de 2 a 8 pontos (mediana de 3 pontos). A mediana de dias assintomáticos foi de 4 (3 a 8 dias). Metade desses pacientes sustentou a melhora álgica por pelo menos uma semana, e os demais tiveram retorno à intensidade inicial em 1 a 3 dias. Dez mantiveram-se sem retorno da dor por uma semana, sendo que 8 permaneceram assim por duas semanas, no mínimo. Doze pacientes tiveram retorno da dor na semana seguinte: 8 com intensidade menor; 2 com a mesma intensidade, e 2 com intensidade maior. Com 2 indivíduos, não foi conseguido contato nas semanas seguintes, e em 2 só houve contato na primeira semana pós-tratamento. Dentro de todo o grupo de queixas álgicas, previamente à sessão de acupuntura, 9 usaram analgésicos (via oral ou intravenosa) sem alívio completo dos sintomas (3 usaram morfina), e 5 ficaram assintomáticos apenas durante o efeito da medicação. **Discussão e conclusão:** Os trabalhos de acupuntura sobre analgesia em DF pouco dissertam sobre o método utilizado, embora a inserção adequada da agulha e a carteira de pontos utilizada sejam fatores primordiais nesse tratamento. De modo geral, a acupuntura foi benéfica, seja eliminando a dor ou reduzindo sua intensidade em todos os pacientes. No entanto, duas questões foram levantadas e merecem mais estudos para esclarecimento: 1) A introdução de mais pontos poderia resultar em resposta ainda mais satisfatória ao tratamento?; 2) Três dos quatro pacientes sem resolução completa da dor estavam no grupo atendido nos primeiros meses do estudo. Como é esperada melhora na destreza do médico que aplicou as agulhas com o tempo, esse fator pode ter influenciado o resultado?

88. ESTADO NUTRICIONAL DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Cruz NRC[a], Ferreira FO[a], Valente-Frossard TNS[a], Costa LS[a], Lima BB[a], Santos ARC[a], Oliveira NS[a], Vertchenko SB[b], Velloso-Rodrigues C[a]

[a] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Governador Valadares, MG, Brasil*
[b] *Hemocentro de Belo Horizonte, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: Estudos indicam que o estado nutricional de crianças e adolescentes com doença falciforme (DF) apresenta prejuízos quando comparado ao de crianças saudáveis. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional de crianças e adolescentes com DF, atendidas no hemocentro regional de Governador Valadares da Fundação HEMOMINAS, por meio de parâmetros antropométricos e correlacionar com medidas de ângulo de fase e resistência, determinadas pela bioimpedância elétrica, e com os níveis de hemoglobina (Hb) e hematócrito. **Metodologia:** Medidas de peso, altura, circunferência braquial (CB) e prega cutânea triciptal (PCT) foram aferidas, e foram calculados o índice de massa corporal (IMC) e a circunferência muscular do braço (CMB). O peso e a altura foram analisados de acordo com o critério escore-z para os índices altura por idade

(A/I) e índice de massa corporal por idade (IMC/I). Dados hematológicos foram obtidos de análises de amostras coletadas no dia da avaliação antropométrica ou até trinta dias antes. Avaliação pela bioimpedância elétrica ocorreu no dia da avaliação antropométrica. Dados descritivos foram apresentados utilizando médias e desvio padrão. Foram realizados os testes qui-quadrado para verificar a associação entre os dados antropométricos, sexo e faixa etária, e o teste *t* de Student para verificar a associação entre os dados antropométricos e hematológicos. Análise de correlação de Pearson foi realizada para verificar a relação entre os dados antropométricos, hematológicos e os resultados da bioimpedância elétrica. Os dados foram analisados utilizando o SPSS versão 22.0. **Resultados:** Participaram do estudo 29 pacientes (41,4% meninos e 58,6% meninas) com idade entre 6 a 14 anos, sendo 60% com diagnóstico HbSS e 40% HbSC. De acordo com a avaliação antropométrica, 10,3% dos pacientes apresentaram déficit nutricional pelo IMC/I, 17,2% pela A/I, 30,8% pela CMB, e 29,6% pelo PCT. Além disso, risco nutricional foi observado em 24,1% de acordo com IMC/I, 20,7% pela E/I, 30,8% pela CB, e 11,5% pela CMB. Não foi encontrada diferença significativa das variáveis antropométricas entre os gêneros e genótipos HbSC e HbSS. Foi verificada correlação positiva significativa entre E/I e níveis de Hb ($r = 0,425$; $p = 0,04$) e correlação negativa entre IMC e resistência ($r = -0,480$, $p = 0,01$). **Discussão:** Os déficits estatural, ponderal, de reserva proteica e energética, somados à prevalência de risco de déficit nos parâmetros avaliados, confirmam os dados da literatura, os quais indicam que pacientes com DF são vulneráveis a distúrbios nutricionais. Ângulo de fase não correlacionou com parâmetros antropométricos, porém o IMC correlacionou com a resistência, e a E/I, com os níveis de Hb. **Conclusão:** Resultados indicam que a avaliação contínua do estado nutricional dos pacientes com DF é necessária, com o objetivo de buscar reverter ou minimizar os distúrbios nutricionais e promover um melhor desenvolvimento na infância e na adolescência. Maior amostragem é necessária para confirmar e justificar as correlações encontradas. **Suporte:** FAPEMIG CBB - APQ-02734-13 e CDS - APQ-03522-13; PROEX-UFJF e BIC-UFJF 2015/2016/2017.

89. PREVALÊNCIA DE ANTICORPO IRREGULAR EM PESSOAS COM DOENÇA FALCIFORME

Hermes RB[a], Costa TM[a], Carneiro LDS[b], Martins SPC[b]

[a] *Fundação Centro de Hemoterapia e Hematologia do Pará (HEMOPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*

Introdução: As hemoglobinopatias são alterações genéticas com ampla distribuição no Brasil e no mundo e, por sua diversidade genética e importância clínica, são consideradas problemas de saúde pública. Uma das hemoglobinopatias mais prevalentes é a doença falciforme. As manifestações clínicas e os sintomas resultam da hemólise crônica ou trombose, levando à baixa oxigenação tecidual. Um dos tratamentos para as pessoas portadoras de doença falciforme é a transfusão, entretanto, essas pessoas são politransfundidas, fazendo com que haja a possibilidade de desenvolver anticorpo antieritrocitário irregular. **Objetivo:** Descrever a prevalência de anticorpos irregulares identificados em pessoas com doença falciforme atendidas na Fundação HEMOPA. **Material e métodos:** Estudo quantitativo, retrospectivo, documental e descritivo, no qual foram coletados, por meio de um formulário impresso, dados epidemiológicos e hemoterápicos de pessoas portadoras de doença falciforme atendidas na Fundação HEMOPA no período de janeiro de 2014 a julho de 2015. A análise estatística foi feita por meio do Microsoft Excel e pacote bioestatístico BioEstat 5.0v. **Resultados:** A PAI positiva mostrou-se predominante em pessoas do sexo feminino, com idades de 19 a 28 anos, declaradas pardas, do grupo "O"RhD-positivo. Os anticorpos irregulares mais prevalentes foram os específicos para os antígenos do sistema RhD (C,c,E) e Kell (K). **Discussão:** As mulheres foram responsáveis por 75% do total de pessoas com doença falciforme atendidas na Fundação HEMOPA com desenvolvimento de anticorpo irregular. Tal fato pode ser explicado, entre outros fatores, por uma possível sensibilização prévia à transfusão, como na gestação, que constitui um grande fator de risco para sensibilização. A análise da relação de número de bolsas de sangue recebidas e indivíduo estudado revela que 32,3% transfundiram mais de cinco unidades de CH não fenotipado, aumentando assim a probabilidade de aloimunização nesta população. Também observou-se que pacientes previamente fenotipados receberam bolsas ainda não fenotipadas, dado que confirma a necessidade da fenotipagem eritrocitária para outros antígenos de importância transfusional em indivíduos politransfundidos ou que poderão entrar em regime de transfusão crônica, além da importância da prescrição médica de bolsa fenotipada e sua seleção e dispensação ao paciente. **Conclusão:** A relevância do conhecimento da prevalência de anticorpos irregulares em pessoas portadores de doença falciforme se dá por conta da politransfusão, que pode acarretar aloimunização. Vale frisar que os registros transfusionais nos prontuários dos pacientes atendidos nos serviços de saúde, conforme a legislação vigente, são extremamente importantes para obter este controle. Entretanto, novos estudos mais específicos são necessários para a melhoria da qualidade transfusional e segurança do paciente.

90. EVALUATION OF THE INFLUENCE OF HAPLOTYPES AND HBSIL-MYB AND BCL11-A POLYMORPHISMS IN FETAL HEMOGLOBIN LEVELS AND THEIR CORRELATION WITH THE NUMBER OF VASO-OCCLUSIVE CRISES, HOSPITALIZATIONS, AND TRANSFUSIONS IN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE

Leal AS[a], Silva MMF[a], Carvalho MT[a], Carlos AM[a], Resende GAD[a], Soardi FC[a], Moraes-Souza H[a], Balarin MAS[a], Martins PRJ[a,b]

[a] *Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brazil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brazil*

Objective: To evaluate the association of polymorphisms in HBS1L-MYB (rs4895441) and BCL11A (rs4671393) and globin βS haplotypes with fetal hemoglobin (HbF) levels in patients with sickle cell anemia (SCA) and to estimate the modulation of genetic factors with regard to the number of vaso-occlusive crises (VOC), hospitalizations, and transfusions in patients with AF patients. **Methodology:** Forty-seven patients over 5 years old were studied; they are being treated at the Regional Blood Bank of Uberaba-MG, without hydroxyurea. The genotype and haplotype polymorphisms were determined by PCR-RFLP. The level of HbF, as well as the numbers of VOCs, hospitalizations, and transfusions, were obtained from hospital records in a period of five years. For analysis of associations between haplotype and clinical events, the chi-squared test was used. The ANOVA test was used to analyze the association of the genotypes of HBS1L-MYB gene and BCL11A with HbF levels and clinical events. The analyses were performed in the GraphPad Prism 5.0 program, considering the significance level of $p < 0$. **Results:** The following haplotypes were found: one ATP/ATP (2.1%), three BEN/ATP (6.4%), six BEN/BEN (12.8%), seven CAR/ATP (14.9%), five CAR/BEN (10.6%), one CAR/CAM (2.1%), and 24 CAR/CAR (51.1%). The average concentration of HbF was 6.8%. The average number of VOCs was higher among carriers of the haplotype ATP/ATP (11), followed by the CAR/CAR (7.8) and CAR/ATP (7.6), but with no significant difference ($p = 0.43$). The CAR/CAR patients had a significantly lower HbF index ($p = 0.031$) and CAR/ATP recorded the highest average transfusions among patients (23.2; $p = 0.009$). There was no significant difference in the number of hospitalizations associated with haplotypes. As for polymorphism rs 4671393 analysis, 23 patients (48.9%) were CT, 17 (36.2%) were CC, and seven (14.9%) were TT. There was a significant difference ($p = 0.004$) in the level of HbF among the three genotypes; the mean baseline level was 6.09% for CT, 6.93% for CC, and 9.0% for the TT group. The number of transfusions was significantly higher in the CC genotype with $p = 0.0006$. The other clinical characteristics had no significant associations. For the rs 4895441 polymorphism HBS1L-MYB, 30 patients were genotyped, 15 (50%) was CT and 15 CT (50%) was TT. There was no statistical significance ($p = 0.081$) in the level of HbF between the two genotypes, the mean baseline level of 6.39 to 9.65 CT and TT. Regarding clinical characteristics, the number of transfusions was significantly higher in the TT genotype ($p = 0.032$). **Discussion:** The high level of HbF in patients with AF can act as a modulator of severity. The genetic studies have revealed the different prevalences of polymorphisms related to HbF variations in ethnic groups, which suggests that different genes and combinations thereof are responsible for phenotypic variations of SCA. **Conclusion:** The results have confirmed the majority of previously published studies, which shows these polymorphisms can influence the basal levels of HbF in subjects with AF. Understanding of the modulation of levels of this hemoglobin may lead to new targets for the treatment of disease. **Funding:** UFTM, CAPES, and FAPEMIG.

91. ASSOCIATION OF THREE POLYMORPHISMS AND DELETION 3.7 IN THE ALPHA GLOBIN GENE IN A BLOOD DONOR EXCLUDED DUE TO ANEMIA: CASE REPORT

Carlos AM[a], Resende GAD[a], Souza BMB[a], Souza RAV[a], Leal AS[a], Sousa-Filho IR[b], Silva VPSP[b], Soares-Silva S[a,b], Moraes-Souza H[a,b]

[a] *Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brazil*
[b] *Hemocentro Regional de Uberaba, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brazil*

Introduction: Alpha thalassemia (α-thal) is a hereditary hemoglobinopathy characterized by microcytic anemia due to deficient production of alpha chains of human globin. The degree of anemia is directly proportional to the number of alpha genes affected; the $-\alpha^{3.7}$ deletion is most frequent. The majority of those heterozygous for α-thal are unaware of the genetic alteration, in which the carrier, by being asymptomatic, may present mild anemia with or without microcytosis. However, the coexistence of deletions or other polymorphisms can change the phenotype, resulting in clinical and/or laboratory manifestations. It is one of the most difficult to diagnose hemoglobinopathies; molecular biology techniques allow for the correct diagnosis. **Objective:** To report a case of association between three polymorphisms and deletion 3.7 in α-globin gene identified by the MLPA method in a blood donor excluded due to anemia. **Case report:** R.F.S.T, 48-years-old, female, black, born and living in Uberaba, history of seven blood donations over a period of 19 years with pre-donation hemoglobin (Hb) levels always close to 12.5 g/dL. In the last attendance at the Blood Center, she showed Hb 11.6 g/dL and was referred to the Hematology Clinic. In the consult she reported: good health, two pregnancies, and a hysterectomy for uterine myoma. She reported eating well and denied blood loss. Physical examination revealed a good general condition, afebrile, with a blood pressure of 130/90 mmHg. Laboratory tests demonstrated: RBC 3.4 x 10^6/mm^3, HB 10.70 g/dL, HCT 32.1%, MCV 88.32 fL, MCH 28.93 pg, RDW 13%, serum iron 80 µg/dL, transferrin saturation 25.0%, ferritin 160 ng/dL, and normal profile of hemoglobin fractions (HbA 96.3%, HbA_2 2.9%, and HbF 0.8%). Due to anemia, the sample was processed by the MLPA method with the use of the Salsa MLPA kit P140-C1 HBA (MRC Holland, Amsterdam, The Netherlands). The results showed the 3.7 Kb deletion and three polymorphisms in the hybrid gene (α2α1) of deletion $-\alpha^{3.7}$: polymorphism1B (NG_000006:g.34974C>T), polymorphism3B (NG_000006: g.36907A>G), and African polymorphism1 (NG_000006:g.34247T>G), involving the genes α2 and α1. **Discussion:** MLPA assay has been used to detect deletions, duplications, and mutations causing α-thal. Using this methodology it was possible to identify the presence of $-\alpha^{3.7}$ deletion ($-\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$) associated with three different polymorphisms in the α2 and α1 globin genes. However, despite the association these mutations, phenotypically the patient has mild anemia, consistent with laboratory findings of the α-thal trait carriers. The identification and molecular characterization of these genetic alterations are important, because the hemogram findings are very similar to other types of anemia, such as iron deficiency and chronic disease, often resulting in erroneous treatment of the patient, such as repeated administration of ferric compounds. **Conclusion:** Based on results reported in the present case, the researchers concluded that the use of molecular methods in the investigation of a chronic anemia and/or without known cause for the diagnostic conclusion is of fundamental importance, allowing appropriate therapy orientation and/or genetic counseling, when relevant. **Funding:** FAPEMIG, CAPES, UFTM.

92. USING MLPA TO IDENTIFY MUTATIONS IN THE ALPHA GLOBIN GENE IN PATIENTS NEGATIVE BY MULTIPLEX GAP-PCR

Carlos AM[a], Resende GAD[a], Leal AS[a], Botelho BRG[b], Carneiro WS[b], Martins PRJ[a,c], Soares-Silva S[a,c], Moraes-Souza H[a,c]

[a] *Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brazil*
[b] *GENEAL Genética e Biotecnologia Animal, Uberaba, MG, Brazil*
[c] *Hemocentro Regional de Uberaba, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introduction: Alpha thalassemia (α-thal), the most common inherited monogenic disease in the world population, is characterized by reduced or absent expression of α-globin genes. Deletions are the main causes of the disease, affecting one or both α genes on chromosome, or also the regulatory region of the gene - denominated α-MRE (major regulatory element). The $-\alpha^{3.7}$ deletion is the most common form observed worldwide, followed by $-\alpha^{4.2}$, $-(\alpha)^{20.5}$, $-^{MED}$, $-^{SEA}$, $-^{FIL}$, and $-^{THAI}$. Using the technique of multiplex polymerase chain reaction (multiplex PCR), it is possible to identify 90% of the genetic changes related to α-thal. However, multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) has been presented as a more sensitive and refined method in the diagnostic investigation of this condition. **Justification:** Due to frequent difficulty to diagnose cases of chronic anemias without definite cause in routine investigation and α-thal research negative by multiplex PCR assay, the use of MLPA has become obligatory. **Objectives:** Characterization of the α-globin gene by the MLPA in patients negative for α-thal investigated by multiplex PCR and comparison of the results obtained by two different tests. **Materials and methods:** The authors studied 53 individuals of both gender, of the Uberaba Regional Blood Center and Outpatient Hematology Clinic of the Federal University of Triangulo Mineiro, who had mild anemia with decreased MCV, in the absence of iron deficiency, chronic inflammatory disease, and β thalassemia, with hematological phenotype compatible with α-thal. For identification of mutations multiplex gap-PCR and the Salsa MLPA kit (probemix P140-C1) with 45 specific probes for the HBA gene were used. **Results:** The 53 individuals in analysis provided by multiplex PCR showed $-\alpha^{3.7}$ mutation in 56.60%, and in 43.40% no mutation was identified. In the analysis by MLPA in the 30 individuals with the mutation $-\alpha^{3.7}$, this was confirmed, without any additional changes; of the 23 in whom the mutation was not identified by PCR, in ten was detected $-\alpha^{3.7}$ deletion alone; in seven, besides deletion of $-\alpha^{3.7}$, different polymorphisms were also present (one polymorphism 4A, two 4B, one 3B, two African1, and one with the association of polymorphisms 1B/3B/African1); the presence of isolated polymorphism was observed in five cases: one 3B, two 4A, one African1, and one with the association of African1 with 3B. Furthermore, a duplication was detected, involving from the POLR3K-3 telomeric region until the HBQ1-3 gene. **Discussion:** Based on the results, it was observed that the MLPA method was able to demonstrate deletions, duplications, and polymorphisms in 23 cases which had not been identified by multiplex PCR. Thus, the MLPA method demonstrated to be more sensitive, increasing the capability to identify and characterize the genotypes related to α-thal, allowing the conclusive diagnosis of these patients. **Conclusion:** These results show that the association of the two methods allows expanding the diagnosis of patients with hematological phenotypes suggestive of alpha thalassemia and avoids unnecessary iron supplementation, often observed in these patients. **Funding:** FAPEMIG, CAPES, UFTM.

93. NÍVEIS PLASMÁTICOS DE ÓXIDO NÍTRICO EM INDIVÍDUOS COM ANEMIA FALCIFORME SEM E COM ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Adanho CSA[a], Santiago RP[a], Santana SS[a], Yahouédéhou SCMA[a,b], Guarda CC[a], Santos CV[c], Lyra IM[c], Goncalves MS[a,b]

[a] *Laboratório de Hematologia, Genética e Biologia Computacional, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Laboratório de Pesquisas em Anemias, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[c] *Centro Pediátrico Professor Hosanah de Oliveira (CPPHO), Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*

Introdução: A hemólise e a vaso-oclusão são processos fisiopatológicos importantes da anemia falciforme (AF). A hemólise intravascular tem sido associada à redução do óxido nítrico (NO) e do seu precursor, a L_ arginina, reduzindo a biodisponibilidade de ambos, especialmente em pacientes com grau de hemólise elevado, bem como aqueles com AF que apresentam risco elevado de acidente vascular cerebral (AVC) ou hipertensão pulmonar. O AVC é uma das principais complicações vasculares da AF e afeta cerca de 10% dos indivíduos com a doença em idade inferior a 20 anos. **Objetivo:** Avaliar os níveis plasmáticos do NO em pacientes com AF e associa-los ao risco de AVC. **Método:** Foi realizado um estudo de corte transversal incluindo 110 indivíduos com AF, na faixa etária de 2 a 18 anos, acompanhados no Centro Pediátrico Professor Hosannah de Oliveira, do Hospital Universitário Professor Edgard Santos, da Universidade Federal da Bahia (CPPHO/HUPES-UFBA), cujos responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE). O risco de AVC foi avaliado pelo Doppler transcraniano (DTC), e os níveis plasmáticos de NO foram dosados pelo

método de GRIESS. Os pacientes foram separados em 3 grupos: o primeiro, composto por pacientes com DTC normal, o segundo por pacientes com DTC anormal (DTC condicional e DTC alterado) e o terceiro por pacientes com DTC inconclusivo e baixo que tiveram AVC. As análises estatísticas foram realizadas no Graphpad Prism 6.0, e os dados foram considerados significativos para o $p < 0,05$. **Resultados:** A média de concentração de NO dos indivíduos no grupo com DTC normal foi 21,14 ± 7,60 µM, enquanto no grupo com DTC não normal foi 19,51 ± 8,02 µM. A média encontrada no grupo com AVC foi de 24,59 ± 13,09, sugerindo um aumento nos níveis de NO depois do AVC, porém a comparação da média dos grupos não demonstrou diferença estatisticamente significante ($p = 0,21$). **Discussão:** Esses achados corroboram estudos que mostraram o aumento dos níveis plasmáticos de NO depois de crise de vaso-oclusão. Entretanto, ressaltamos que este aumento pode estar relacionado ao aumento de outros produtos ligados à via do NO, incluindo o peroxinitrito, bem como de produtos associados a espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio. **Conclusão:** Deste modo, concluímos que estudos adicionais são necessários visando a avaliar o papel do NO na fisiopatologia do AVC em indivíduos com AF. **Palavras-chave:** Anemia falciforme; Acidente vascular cerebral; Doppler transcraniano; Óxido nítrico.

94. VARIANTE DO GENE NPRL3 COMO MARCADOR GENÉTICO DE HEMÓLISE NA ANEMIA FALCIFORME: RESULTADOS PRELIMINARES

Nascimento PP[a], Okumura JV[a], Torres LS[a], Tambones IL[a], Belini-Junior E[a], Lobo CLC[b], Bonini-Domingos CR[a]

[a] *Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

A anemia falciforme (AF), condição homozigota para a HbS, é uma afecção genética que confere aos indivíduos clínica grave, com fenótipos heterogêneos e complexos. A busca por variantes genéticas associadas aos subfenótipos, como a hemólise, tem sido foco de pesquisas atuais na tentativa de estabelecer marcadores de prognóstico. A hemólise intravascular, crônica nesses indivíduos, já foi associada a complicações clínicas como hipertensão pulmonar, úlcera de perna e, mais recentemente, com progresso de vasculopatias, o que sugere a necessidade de melhor caracterização e investigação na evolução clínica do indivíduo. Estudos mostram que a presença de ao menos um alelo (G) do SNP rs7203560 no gene NPRL3 desempenha papel protetor no perfil hemolítico de indivíduos com AF, sugerindo essa variante como marcador genético de hemólise. Nosso objetivo foi avaliar a associação entre diferentes genótipos do SNP rs7203560 e o perfil hemolítico de indivíduos brasileiros com AF, em estado estacionário, com e sem uso de hidroxiureia (HU). O SNP foi rastreado por PCR-RFLP, a partir de protocolo desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa, em 166 indivíduos adultos com AF, divididos em dois grupos: 48 indivíduos em uso de HU (Hu+) e 118 sem uso (Hu-). A hemólise foi avaliada por meio de marcadores indiretos como a enzima lactato desidrogenase (LDH) e aspartato aminotransferase (AST), contagem de reticulócitos absolutos (Ret.Absol.) e dosagem de bilirrubina indireta (BI), marcadores estes usualmente avaliados na rotina laboratorial destes indivíduos. A relação entre o SNP e os marcadores hemolíticos foi investigada por análise de covariância (GLM), considerando gênero, idade e níveis de Hb F, seguida de *post hoc* de Tukey. Foi utilizado o software Statistic e assumido $p < 0,05$ como significativo. Avaliando o modelo recessivo GG/GT *versus* TT, não encontramos relação significativa entre os genótipos e os marcadores indiretos de hemólise (LDH, AST, Ret. Absol. e BI) nos indivíduos de ambos os grupos. A ausência de associação da variante genética com os marcadores indiretos de hemólise já foi observada também em outros estudos, os quais sugerem que a variante genética é um possível marcador apenas quando associado a um índice hemolítico calculado a partir da relação dos marcadores indiretos de hemólise aqui avaliados, e não quando avaliados individualmente. Embora também tenhamos observado a ausência de associação, em um segundo momento avaliamos a relação dos genótipos com os níveis de Hb livre, que apesar de ser um marcador direto de hemólise intravascular, não é comumente utilizado na rotina clínica, e observamos que os indivíduos com genótipo GG/GT que faziam uso de HU apresentam menores valores de Hb livre quando comparados àqueles com genótipo TT ($p = 0,03$). Sendo assim, concluímos que é sugestiva a relação entre o SNP rs7203560 e o perfil hemolítico dos indivíduos com AF da nossa casuística. Evidentemente, análises adicionais e, até mesmo, pesquisas em outros modelos de anemias hemolíticas, como a malária, são necessárias, sendo esse o nosso próximo passo para sugerir essa variante como marcador genético capaz de auxiliar no prognóstico do perfil hemolítico e na rotina clínica da AF.

95. EFEITO DO USO DA HYDROXIUREIA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME E PORTADORES DE ALFA-TALASSEMIA

Yahouédéhou SCMA[a,b], Santiago RP[a], Adanho CSA[a], Figueiredo CVB[a], Aleluia MM[a], Adorno EV[b], Goncalves MS[a,b]

[a] *Laboratório de Hematologia, Genética e Biologia Computacional, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Laboratório de Pesquisas em Anemias, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*

Introdução: A anemia falciforme (AF) é a forma mais grave da doença falciforme, sendo caracterizada pela homozigose para o alelo beta S (β^S). Os indivíduos com AF apresentam heterogeneidade fenotípica em consequência de vários fatores, como a coassociação com a talassemia alfa (Tal α). **Objetivo:** Investigar a influência da hidroxiureia (HU) nos parâmetros laboratoriais em pacientes com AF e portadores de Tal α. **Metodologia:** Foram incluídos no estudo 102 pacientes com AF, atendidos na Fundação de Hematologia e Hemoterapia da Bahia (HEMOBA), sendo que 35 estavam em uso de HU (caso) e 67 sem uso do tratamento (controle). As determinações laboratoriais foram realizadas por métodos automatizados, e a Tal $\alpha^{2del3.7kb}$ foi investigada pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR). A análise dos dados foi realizada pelos programas Epi-Info 7 e GraphPad Prism 6. **Resultados:** A Tal α foi encontrada em heterozigose em 4 (14,81%) indivíduos do grupo caso e em 14 (21,54%) indivíduos do grupo controle; nenhum indivíduo, em ambos os grupos, apresentou a homozigose para a Tal α ($p = 0,57$). Os indivíduos com AF sem uso de HU e heterozigotos para a Tal α (-α/αα) apresentaram contagens elevadas de hemácias e diminuídas de reticulócitos; concentrações diminuídas de HCM, VCM e CHCM; concentrações elevadas de proteína total, globulina, creatinina e glicose sérica quando comparadas às dos indivíduos com genótipo homozigoto selvagem (αα/αα), com $p < 0,05$. Nenhuma associação significativa foi encontrada entre a Tal α e os parâmetros laboratoriais nos indivíduos do grupo caso. **Discussão:** Esses achados confirmam os dados da literatura que associam a Tal α ao aumento da viscosidade sanguínea e à melhora na anemia nos indivíduos com AF. Além disso, a Tal α esteve associada ao aumento da glicemia e de parâmetros laboratoriais associados aos metabolismos hepático e renal. No grupo caso, resultados semelhantes foram observados, porém sem diferença estatisticamente significativa. Entretanto, os indivíduos com Tal α que estavam em uso de HU apresentaram uma leve redução nas concentrações de proteína total e globulina. **Conclusão:** Esses achados sugerem um efeito sinérgico entre a HU e a Tal α, levando à melhora dos parâmetros hematológicos. Entretanto, esse efeito parece não estar relacionado à melhora de biomarcadores associados às funções hepática e renal. **Palavras-chave:** Anemia falciforme; Talassemia α; Hydroxiureia; Parâmetros laboratoriais.

96. PEG-COHB MEDIATED CO AND OXYGEN TRANSFER TO HYPOXIC RBCS PREVENT, SLOW, AND/OR REVERSE SICKLING *IN VITRO*: IMPLICATIONS FOR CLINICAL UTILITY IN SCD

Misra H, Buontempo P, Yglesias R, Buontempo C, Jubin R, Abuchowski A

Prolong Pharmaceuticals, South Plainfield, United States

Sickle cell disease (SCD) is characterized by HbS polymerization upon deoxygenation that can promote occlusion of small blood vessels, which is often associated with increased blood viscosity and circulatory inflammation. SANGUINATE (SG) was designed as a novel therapeutic agent to initially release carbon monoxide (CO) and then transfer O_2 to hypoxic tissue and cells. Delivery of either CO or O_2 to hypoxic, sickled red blood cells (RBCs) should return cells to a more normal cell morphology and help re-establish normal blood flow. To examine these po-

tential therapeutic effects, *in vitro* studies have examined the effects of time and dose of SG to not only reverse but also prevent or delay sickling by transferring CO, as well as to facilitate atmospheric O_2 transfer to the sickled RBCs. Reversal-of-sickling studies were conducted by de-oxygenating RBCs from healthy (control) and SCD volunteers, then by treating with either carboxylated SG (SG-CO), oxygenated SG (SG-O_2), or PEG-BSA for two hours. For prevention of sickling studies, fully oxygenated RBC suspensions were treated with SG and then subjected to hypoxia for 3 hrs. Time-dose effects were quantified by area under the curve (AUC) analysis. O_2-transfer studies were conducted by treating hypoxic, sickled RBCs to increasing concentrations of SG and raising the pO_2 from 3.8 mm to 40 mm. In all analyses, the fractions of CO-Hb, O_2-Hb, and reduced Hb were determined by co-oximetry and sickled RBCs were quantified by imaging flow cytometry. SG-mediated delivery of either CO or O_2 can unsickle hypoxic SCD RBCs. Controls exhibited gas exchange similar to SCD RBCs. Sickle reversion time-course studies showed differential kinetics between the CO and O_2 capacity to cause unsickling. AUC analysis at 20 mins demonstrated that both CO and O_2 reversed sickling, by 41% and 42%, respectively. SG-O_2 was able to exert substantial unsickling by 5 mins, where SG-CO showed a delayed more pronounced effect, peaking approximately 20 to 40 mins post-treatment. When fully oxygenated SCD RBCs were pretreated with SG prior to oxygenation, sickling was inhibited, with an IC50 of 2.5 ± 0.6 mg/mL in deoxygenated saline (PBS). In addition, treatment concentrations below IC50 values had increased time-dose AUC values, indicating that although not completely inhibited, sickling was delayed. Oxygen transfer facilitation studies indicated that SG increased the rate of unsickling as measured by AUC by 50% and 15% at 4 and 2 mg/mL, respectively. These levels are within the expected therapeutic dosage of SG. The occlusive and fragile properties of sickled RBCs are responsible for the development of the numerous comorbidities associated with SCD. It is only when the fraction of oxygenated or carboxylated HbS reaches a sufficient level that reversion to normal cell morphology occurs, restoring vascular perfusion. These experiments showed a concentration and time-dependent effect of SG's ability to deliver both O_2 and CO to sickled RBCs. These data suggested that SG has the potential to improve sickle cell morphology by reversing sickling; the underlying pathology of SCD comorbidities. This MOA supports the potential of SG in treating acute SCD comorbidities. SG is currently in phase 2 trials in Central and South America for VOC that may include the presence of other comorbidities, such as acute chest syndrome.

97. ACÚMULO DE FERRO NA BETA TALASSEMIA DEPENDENTE DE TRANSFUSÃO EM PACIENTES COM BAÇO E ESPLENECTOMIZADOS

Bassi SC, Pinto ACS, Bellintani LM, Braga FO, Macedo MDCF, Morais ALL, Moraes CO, Angulo IL, Covas DT

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

Introdução: As talassemias beta são doenças hereditárias provenientes da imigração de populações mediterrâneas para o Brasil, iniciada no final de século XIX. Estima-se que 1% da população brasileira seja heterozigota para uma mutação frequente daquela região. Homozigotos ou heterozigotos duplos apresentam uma anemia crônica grave, com hepatoesplenomegalia e deformidades ósseas, se não tratados precocemente com transfusões de eritrócitos. A organomegalia esplênica é foco de eritropoiese extramedular, ineficaz e hiperfuncionante, podendo causar desconforto aos pacientes, piora do acúmulo de ferro por hiperabsorção e piora da anemia, exigindo aumento das transfusões, leucopenia e plaquetopenia. A esplenectomia foi introduzida na rotina do tratamento nos anos 1940, e logo surgiram complicações da ausência esplênica: infecções invasivas e tromboses. Com o regime transfusional atual, raramente existem essas complicações. Há dúvidas se, em pacientes esplenectomizados, o acúmulo de ferro seria menor, pois haveria menor consumo de sangue transfundido. **Metodologia:** Foram selecionados 9 pacientes esplenectomizados e pareados com o mesmo número de pacientes com baço íntegro e os parâmetros da sobrecarga disponíveis, ou seja, ferro cardíaco (T2*), hepático (CHF), ferritina e alterações endócrinas. Foi aplicado o teste *t*. **Resultados:** Esplenectomizados: idade média: 33,2 anos; T2*: 19,6 ms; CHF: 11,6 mg/g; ferritina: 3.090 µg/L. Não esplenectomizados (média): idade: 28,4 anos; T2*: 35,9 ms; CHF: 12,2 mg/g; ferritina: 2.272 µg/L, com p = 0,0005 para T2*, NS para os demais. Os pacientes de ambos os grupos apresentam igual padrão de endocrinopatias. **Discussão:** Cinco de nove pacientes esplenectomizados apresentam sobrecarga de ferro cardíaco, contra nenhum do grupo com baço, que parece oferecer uma proteção, acumulando o ferro que se destinaria ao coração. Uma possível explicação seria a de que, apesar da diminuição do consumo de sangue, haveria redistribuição do ferro no organismo com evidente prejuízo de outros órgãos, entre os quais o coração.

98. CONSUMO DE ERITRÓCITOS EM PACIENTES COM BETA TALASSEMIA DEPENDENTE DE TRANSFUSÃO AUMENTA COM O TEMPO E INDEPENDE DO BAÇO E DE AUTO OU ALOIMUNIZAÇÃO

Bassi SC, Macedo MDCF, Morais ALL, Pinto ACS, Dotoli GM, Bellintani LM, Angulo IL, Covas DT

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

Introdução: As talassemias beta são doenças hereditárias provenientes da imigração de populações mediterrâneas para o Brasil, iniciada no final de século XIX. Estima-se que 1% da população brasileira seja heterozigota para uma mutação frequente na região. Homozigotos ou heterozigotos duplos apresentam uma anemia crônica grave, com hepatoesplenomegalia e deformidades ósseas, se não tratados precocemente com transfusões de eritrócitos. O esquema ideal de transfusão são aportes periódicos de concentrados de eritrócitos compatíveis genotipados. As transfusões iniciam na infância e prolongam-se por toda a vida. O volume ideal deve ser menor que 200 mL/kg/ano, pois o balanço do ferro pode ser controlado por quelantes. Acima desses valores, torna-se difícil evitar a hemosiderose transfusional progressiva. **Metodologia e resultados:** Quarenta e dois pacientes entre 2013 e 2015 foram avaliados: 19 do gênero feminino, com faixa etária dos 3 aos 62 anos. A evolução do consumo de sangue total e em mL/kg foi analisado durante 3 anos. A média ± desvio-padrão (dp) dos volumes totais foi de 5.875,6 ± 2.031,7 mL no primeiro ano (116,1 ± 25,9 mL/kg); 6.630,2 ± 2.184,6 (127,7 ± 24,2 mL/kg) no segundo ano, e de 7.233 ± 2.098,8 (136,4 ± 23,7 mL/kg) no terceiro ano. A média ± dp do índice de massa corporal dos pacientes foi de 20,4 ± 4 (masculino, 5 pacientes abaixo do peso e 3 acima) e 21,3 ± 4,1 (feminino, 7 abaixo do peso e 2 acima). Hemólise crônica grave não foi encontrada. Não foi possível pesquisar a presença de alfa talassemia. **Discussão:** Observamos que o consumo de sangue aumenta gradativamente ao longo dos anos. Além do aumento do peso corporal, os fatores que influenciam o aumento do consumo de sangue são o hiperesplenismo, que não foi detectado em nenhum dos pacientes com baço (80% deles) até o momento, e auto ou aloimunização de anticorpos clinicamente significativos (61% dos pacientes, 80% genotipados), recebendo 100% de hemocomponentes fenotipados com 100% de compatibilidade. Portanto, nenhum dos fatores citados acima explica adequadamente a elevação temporal do consumo. Esses dados mostram o desafio de se suprir continuamente um volume cada vez maior de hemocomponentes de boa qualidade para a população dos politransfundidos nos hemocentros do país.

99. ESTADO NUTRICIONAL EM PACIENTES DE BETA TALASSEMIA DEPENDENTE DE TRANSFUSÕES UTILIZANDO O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

Braga FO, Morais ALL, Macedo MDCF, Pinto ACS, Angulo IL, Covas DT

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

Introdução: Fung e colaboradores (2012) chamaram a atenção para a dieta que muitos pacientes com beta talassemia seguem incorretamente. São bem conhecidos os malefícios da nutrição inadequada, entre os quais a obesidade e o baixo peso, acrescentando patologia cardiovascular e deficiência imunológica às complicações da doença e do tratamento. Entre as complicações do acúmulo de ferro, temos o diabetes mellitus tipo 2 e a osteoporose, que necessitam de modificação da dieta. O

objetivo é conhecer o estado nutricional de um grupo de pacientes em transfusão crônica, conforme o gênero, utilizando as ferramentas disponíveis na web. **Metodologia:** Quarenta e três pacientes, 19 femininos e 24 masculinos, com idade média de 26 anos ± 12,5 (3 a 62 anos), em regime transfusional crônico, foram avaliados pela média anual do peso corporal (kg) e a altura, calculando a massa por metro quadrado de superfície corporal utilizando uma calculadora disponível na web (http://indicedemassacorporal.com/). Essa relação constitui o índice de massa corporal (IMC), sendo admitidos como valores ideais entre 18,5 e 24,9. **Resultados:** O IMC médio ± dp foi de 21,1 ± 4,2. Não houve diferença significativa entre os valores conforme o gênero. Quarenta e quatro por cento dos pacientes apresentaram distúrbio nutricional (43% masculinos e 42% femininos), sendo que 13 pacientes (8 masculinos, 5 femininos) apresentam IMC < 18 ou desnutrição (30,2%) e 6 pacientes IMC > 25 (3 masculinos, 3 femininos), caracterizando obesidade (13,9%). Vinte e quatro pacientes (56%) apresentaram IMC ideal. Para o gênero masculino, somente 3/24 (12,5%) pacientes apresentam valor ideal, sendo que 14/24 (58%) estão abaixo e 7/24 (29%) acima; para o feminino, 11/19 (58%) apresentam valor ideal, 5/19 (26%) abaixo e 3/19 (16%) acima. **Discussão:** Estes dados mostram que, seguindo-se o IMC clássico da OMS adotado no Brasil, 56% teriam IMC ideal, não havendo diferença de gênero, com predomínio do baixo peso. Mas, avaliando os pacientes do sexo masculino, teríamos distúrbio nutricional para a grande maioria deles, confirmando predomínio da subnutrição. O mesmo ocorreria para o feminino, porém com porcentagens bem menores, sugerindo melhor controle nutricional entre as mulheres. Ainda não há explicação satisfatória para essa diferença na literatura.

100. EFICÁCIA DA EXANGUÍNEO TRANSFUSÃO MANUAL NA REDUÇÃO DA HEMOGLOBINA S NA DOENÇA FALCIFORME COM VASCULOPATIA CEREBRAL

Braga FO, Bellintani LM, Macedo MDCF, Bassi SC, Morais ALL, Pinto ACS, Angulo IL, Covas DT

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

Introdução: A prevalência de complicações neurológicas isquêmicas e suas sequelas na doença falciforme é de aproximadamente 10% dos pacientes. O início das lesões se dá a partir de meses de idade, e estas estabilizam por volta dos 18 a 20 anos. O diagnóstico é baseado no estudo de imagens pelo ultrassom transcraneano e a RMN, e a introdução das transfusões de eritrócitos conseguiu estabilizar o processo patológico e mesmo revertê-lo em alguns casos. Observando crianças com lesões funcionais apenas, ou seja, velocidade do sangue nas artérias cerebrais elevada, mas ainda sem lesões orgânicas no encéfalo, as transfusões foram eficazes na profilaxia de acidentes vasculares. Admite-se que a eficácia seja relacionada à redução da concentração da Hb S, e que o ideal seria sua redução a níveis entre 30 a 50%, o que deveria ser mantido durante toda a vida. Esses valores são difíceis de atingir utilizando transfusões simples, devendo-se lançar mão da exsanguíneo manual ou automática. Por conta dos altos custos, dá-se preferência para a forma manual, que alterna sangrias isovolêmicas e transfusões de sangue livre de Hb S. **Metodologia:** Quarenta e três pacientes foram avaliados: 22 femininos, idade média ± DP de 25 ± 13 anos, em regime de troca há pelo menos 4 anos. Hemoglobina S pré e pós-procedimento é rotineiramente medida por HPLC, e os valores de 2015 foram obtidos e comparados utilizando-se o teste *t* para variáveis contínuas com distribuição normal. **Resultados:** A média (m ± DP) dos valores para a Hb S pré e pós-transfusional foi, respectivamente: 44,0/19,9 e 35,1/17,2, com p = 0,03. O volume médio de transfusão de hemácias puras no ano variou de 3,6 a 10,7 mL/kg, e o de sangria, 0 a 86 mL/kg. Dez pacientes (23%) mantiveram a Hb S pré abaixo ou igual a 30%, e 25 abaixo ou igual a 50%. Em 7 pacientes (16%), a porcentagem de Hb S permaneceu acima de 60%, o que mostra continuidade do risco de AVC. **Discussão:** O monitoramento da porcentagem da Hb S após exsanguíneo manual é importante por mostrar que sua eficácia é boa na maioria dos pacientes, porém há um grupo de resistentes que necessitariam de revisão dos valores transfusão/sangria ou sua remoção para a exsanguíneo automatizada. Apesar desses valores, não houve novos episódios de acidentes vasculares até dezembro de 2015 no grupo estudado.

101. O DESAFIO DO COMPLIANCE: EXPERIÊNCIA COM DEFERASIROX NO AMBULATÓRIO DE HEMOGLOBINOPATIAS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (HC/UFG)

Oliveira CLNS, Souza RD, Souza LLP, Freitas SVR, Caldas MGG

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: O objetivo deste trabalho é apresentar um caso clínico que avalia a resposta aos diversos quelantes de ferro e seus efeitos colaterais, enfatizando a importância do trabalho multidisciplinar para a adesão terapêutica do paciente. **Materiais e métodos:** Paciente BNS, 24 anos, com diagnóstico de beta talassemia major, história de transfusões regulares, evoluiu com hiperferritinemia e sobrecarga hepática e cardíaca de ferro. Prescrita deferoxamina, porém paciente evoluiu com reação alérgica em local de aplicação. Trocada medicação para deferiprona, porém com baixa adesão. Paciente apresentava ferritina sérica 2.677 ng/mL, mesmo em uso de quelante oral. Foi iniciado deferasirox, dose 30 mg/kg/dia, porém paciente evoluiu com náuseas recorrentes. Após intenso trabalho da equipe multidisciplinar e prescrição de sintomáticos para controle de efeitos colaterais, paciente apresentou boa adesão ao deferasirox, com redução progressiva de ferritina sérica e normalização de concentração hepática e miocárdica de ferro. **Resultados:** O caso clínico apresentado mostra que, após trabalho multidisciplinar de convencimento sobre a importância do quelante de ferro, explicação sobre modo de tomar a medicação e efeitos colaterais esperados, o paciente apresentou boa adesão terapêutica. Foram iniciados pantoprazol e bromoprida para controle de náuseas e epigastralgia, controlando efeitos colaterais e aumentando a eficácia da medicação. O paciente apresentou redução progressiva da ferritina de 2.677 ng/mL para 247 ng/mL e normalização da concentração miocárdica e hepática de ferro. **Discussão:** Na era da deferoxamina, o ambulatório de hemoglobinopatias do HC/UFG enfrentou um grave problema de adesão ao tratamento de sobrecarga de ferro, pois os pacientes tinham dificuldades em adquirir a bomba para infusão subcutânea, além da grande resistência ao uso da medicação. Esses obstáculos trouxeram impacto negativo à evolução dos pacientes portadores de anemia falciforme e talassemias. Os novos quelantes orais possibilitaram melhor adesão terapêutica e melhores resultados clínicos. **Conclusão:** O deferasirox é bem tolerado, e o tratamento a longo prazo promove redução significativa dos níveis de ferritina. O diagnóstico precoce da sobrecarga de ferro e a instituição da terapia quelante adequada previnem o aparecimento de complicações orgânicas graves. O convencimento para o uso regular dos quelantes orais é um grande desafio. É necessário um trabalho multidisciplinar contínuo de orientação, imprescindível para o sucesso no tratamento da sobrecarga de ferro.

102. TIPO SANGUÍNEO O NÃO CONFERE PROTEÇÃO PARA VASCULOPATIA CEREBRAL NOS PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Braga FO, Pinto ACS, Santis GC, Angulo IL, Pereira COA, Sisdelli MG, Covas DT

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

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma doença que está associada a maior risco de vasculopatia cerebral e acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi), em consequência da sua fisiopatologia, que resulta em dano e obstrução vascular em indivíduos jovens. A frequência de AVEi na AF é de aproximadamente 10% até a idade de 20 anos e de 25% até os 45 anos de idade. Vários estudos demonstraram que o tipo sanguíneo O confere certa proteção para eventos trombóticos, tanto arteriais quanto venosos. **Objetivo:** Avaliar se indivíduos com AF e do grupo sanguíneo O apresentam menor índice de vasculopatia cerebral e AVEi. **Material e métodos:** Foram avaliados 162 pacientes com AF, em acompanhamento no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, quanto à ocorrência de AVEi ou vasculopatia detectada por exame de imagem (ressonância nuclear magnética de encéfalo e/ou Doppler transcraniano). A comparação foi feita por meio da aplicação do teste exato de Fisher. **Resultados:** Setenta e sete pacientes (48%) pertenciam ao grupo O, e 85 (52%) pertenciam ao grupo não O. No grupo O, a mediana de idade foi de 23 anos (4-57), enquanto no grupo não O a mediana foi de 23 anos (3-58). A prevalência de vasculopatia foi de 23 pacientes (30%) para o grupo O e 31 pacientes (36%) para o grupo não O (p = 0,8649). **Discussão:** Estudos prévios demonstraram que indivíduos do gru-

po sanguíneo O apresentam menor taxa de trombose que indivíduos não O, o que é atribuído à menor atividade da hemostasia primária (menor nível de fator de von Willebrand e de fator VIII). Também foi sugerida maior taxa de sangramento em indivíduos do grupo O, especialmente em cirurgias de alto desafio hemostático, tais como transplante de fígado. Pacientes com AF, por conta da fisiopatologia da doença, apresentam maior chance de desenvolver vasculopatia cerebral e AVCi, devendo ser triados de maneira periódica, na tentativa de evitar tais eventos. Nesses pacientes, presume-se que no grupo sanguíneo O haja menor incidência desses eventos. Entretanto, este estudo sugeriu não haver diferença entre os pacientes do grupo O e do grupo não O. Portanto, apesar de estudos prévios terem sugerido que o grupo sanguíneo O confere proteção para eventos trombóticos arteriais e venosos, na população de paciente com AF tal fato não pode ser afirmado. Pode-se, portanto, inferir que nesses pacientes a lesão endotelial nesta doença é tão importante que sobrepuja eventual proteção conferida pelo grupo O. **Conclusão:** Tipo sanguíneo O não confere menor risco de AVEi e vasculopatia aos pacientes com AF.

103. HIGH LEVELS OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IS ASSOCIATED A POOR CLINICAL OUTCOME IN SICKLE CELL ANEMIA

Pereira-Martins DA[a], Domingos IF[a], Albuquerque DM[b], Lanaro C[b], Araújo AS[c], Blotta MHSL[d], Costa FF[b], Sonati MF[d], Bezerra MAC[a], Santos MNN[d]

[a] *Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[b] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil*
[d] *Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Aims: Sickle cell Anemia (SCA) is characterized by a constitutive inflammatory response with activation of inflammatory mediators. Nevertheless, this condition may vary in intensity and frequency, and several studies support the idea that a vascular microenvironment component is involved in the clinical modulation of this SCA. Accumulated evidence reveals that cell types not affected by the mutation, such as leukocytes and endothelial cells, play important roles in SCA pathophysiology. Previously reports showed high levels of pro-inflammatory cytokines in monocytes isolated from SCA patients when compared with healthy controls. Therefore, it is conceivable that variations in the levels of pro-inflammatory cytokines may act as a signaling of differential clinical course in SCA. Here, the clinical impact of pro-inflammatory cytokines was assessed in patients with SCA, followed-up regularly at the HEMOPE Foundation in Recife, in the state of Pernambuco, northeastern Brazil. **Methods:** Eighty-five SS-genotyped patients in steady state were enrolled. The median age was 33 years (range: 21-54 years), with 49 males (58%). The main clinical complications described in patients with SCA were obtained from medical records. The last update occurred in January 2016. The pro-inflammatory markers evaluated were interleukin 1b (IL-1b), interleukin 6 (IL-6) and interleukin 8 (IL-8) were evaluated by using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay kits. **Results:** Overall, 30 patients (35%) developed leg ulcers, followed by priapism (19 patients, 22%) and osteonecrosis (19 patients, 22%), acute chest syndrome (nine patients, 10%), and stroke (five patients, 5%). Twenty-one patients (25%) did not have any of the main clinical complications aforementioned. According to the levels of the pro-inflammatory markers, it was observed that patients who developed leg ulcers, osteonecrosis, acute chest syndrome, and increased vaso-occlusive crisis frequency had higher levels of IL-6 in steady state ($p = 0.001$; $p = 0.003$; $p = 0.02$ and $p = 0.03$, respectively) compared with patients without the main clinical complications. Similarly, increased levels of IL-1b were found in patients who developed leg ulcers and acute chest syndrome ($p = 0.04$ and $p = 0.006$, respectively). In addition, the cumulative probability of leg ulcers was significantly higher in patients with high levels of IL-6 (81%) when compared with patients who present low levels (45%; $p = 0.031$). The levels of IL-6 retained its prognostic value in multivariate proportional hazards regression analysis (HR: 1.1, 95% CI: 1.01-1.21; $p = 0.026$) considering HbF levels, sex, and age as confounders. Finally, patients with low levels of IL-8 exhibited significantly shorter overall survival (OS; 86%) compared with patients who presented high levels (100%; $p = 0.04$); nonetheless, this result did not retain a statistically significantly difference ($p = 0.13$) after adjustment with other risk factors. **Conclusion:** In summary, the present findings suggest that pro-inflammatory markers may interact and be modified during the clinical course of SCA. Given the complexity and multiplicity of events leading to the inflammatory response in this disease, it is likely that a multitargeted multimodal approach will be required to achieve a better outcome. **Funding:** FAPESP, CNPq, CAPES, Faepex. **Keywords:** Pro-inflammatory markers; Clinical complications; Sickle cell anemia.

104. ACUTE INTRAVASCULAR HEMOLYSIS IN MICE PROMOTES AN INCREASE IN PLASMA LEVELS OF THE DAMP, S100A8

Silveira AAA, Júnior WAF, Brito PL, Chweih H, Mendonca R, Leonardo FC, Costa FF, Conran N

Laboratório de Inflamação Vascular, Hemocentro de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Introduction: Intravascular hemolysis can occur in a number of diseases, including hemolytic anemias such as sickle cell disease (SCD) and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. The destruction of red blood cells (RBC, *i.e.*, hemolysis) results in the release of hemoglobin and heme into the circulation. S100A8 protein has been identified as a damage-associated molecular pattern (DAMP) with a role in sterile inflammation. The authors' previous *in vitro* data suggested that heme (50 μM; 24h) could induce *S100A8* gene expression in primary human macrophages by approximately 10-fold, as determined by qPCR ($p < 0.01$), suggesting that this DAMP could be involved in inflammatory processes in hemolytic diseases. **Aim:** To evaluate the effects of an induced acute hemolytic process on S100A8 release *in vivo*. **Methods:** Acute hemolysis was induced in C57BL6 mice by intravenous water injections. Control mice received saline injections. Hemodynamic parameters were observed using a hemocytometer. Plasma levels of total heme were measured using the QuantiChrom Heme Assay kit (BioAssay Systems) kit to confirm induction of the hemolytic process and plasma levels of S100A8 and ATP were measured by ELISA and a chemioluminescent kit, respectively. **Results:** Intravascular water administration induced an acute hemolytic process in mice, as confirmed by increased plasma heme levels at 1 hour (87 ± 18 μM; n = 4), compared to the saline group (26.3 ± 5 μM; n = 4; $p = 0.04$). At 3 hours post injection, heme returned to near basal levels (38 ± 3.7 μM, H_20 group; n = 3) in mice receiving the hemolytic stimulus. No alterations were observed in RBC counts in either of the groups at 1 or 3 hours post water/saline administration. Interestingly, S100A8 levels were significantly increased within 1 hour (986 ± 102 pg/mL; n = 4; $p = 0.05$) of the hemolytic stimulus, and this elevation was maintained for 3 hours (947.2 ± 159 pg/mL in *i.v.* water group; n = 4; $p < 0.05$), compared with the saline control group (694.2 ± 102, 483 ± 132 pg/mL; saline group 1 and 3 hours respectively). A concomitant but non-significant increase in plasma ATP levels was also observed within 1 hour of the hemolytic stimulus (178 ± 117 nM, compared to 42 ± 24 nM in control; n = 3, $p > 0.05$), which was not maintained at 3 hours ($p > 0.05$). **Discussion and conclusion:** The inflammatory state promoted by acute hemolysis may induce the production and release of potent circulating danger signals, such as S100A8 and, possibly, ATP. Data provided new insights into the mechanisms through which hemolysis may induce inflammatory responses in hemolytic diseases, such as sickle cell disease, and suggested S100A8 as a potential novel therapeutic target for reducing inflammation in these diseases; these findings should be explored *in vivo* and *in vitro*.

105. PERFIL DE EXPRESSÃO DO MICRORNA-155 EM CÉLULAS MONONUCLEARES DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME COM E SEM ÚLCERA DE PERNA

Piellusch BF[a], Ferreira RA[b], Albuquerque DM[b], Domingos IF[c], Pereira-Martins DA[c], Araújo AS[d], Bezerra MAC[c], Costa FF[b], Sonati MF[a], Santos MNN[a]

[a] *Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[c] *Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[d] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

A úlcera de perna é uma complicação debilitante na AF e reduz significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Sua etiologia ainda não está completamente elucidada, mas sabe-se que há uma combinação de múltiplos fatores, incluindo a obstrução mecânica da microcirculação pelas células falcizadas e a diminuição do aporte de oxigênio em consequência da anemia, infecções, traumas e doenças venosas. Os microRNAs (miRNAs) são RNAs não codificantes, com cerca de 22 nucleotídeos, que regulam a expressão de seus genes-alvo de maneira pós-transcricional. Estas moléculas estão envolvidas em vários mecanismos biológicos, e a expressão anormal pode estar relacionada a diversas doenças. Sabe-se que o miR-155 tem papel relevante em vários processos fisiológicos e patológicos, incluindo a inflamação. Recentemente, o aumento da expressão do miR-155 foi relacionado com a atenuação da inflamação crônica na aterosclerose. Entretanto, até o momento, não existem estudos que relacionem a expressão deste miRNA com a via inflamatória em pacientes com AF, e tampouco com o evento de úlcera de perna. O objetivo do presente trabalho foi analisar o perfil de expressão do miR-155 em células mononucleares de pacientes com AF com e sem úlcera de perna, acompanhados no Hemocentro de Pernambuco (HEMOPE). A pesquisa incluiu doze participantes do gênero masculino, adultos, divididos em três grupos e pareados por idade e características étnicas predominantes: controles normais HbAA (n = 4), pacientes com AF sem úlceras de perna (n = 4) e pacientes com AF com úlceras de perna vigentes (n = 4). A expressão do miR-155 foi determinada por PCR quantitativa em tempo real (qPCR), utilizando o sistema de detecção *TaqMan®miRNA Assay* (Applied Biosystems/ USA). Os resultados revelaram que o nível de expressão do miR-155 em células mononucleares de pacientes com úlceras de perna foi significativamente menor do que aquele encontrado no grupo controle (p = 0,0286). As demais comparações não atingiram significância. De acordo com o possível papel anti-inflamatório do miR-155 relatado na literatura, tais resultados sugerem que a expressão diminuída desse miRNA pode ter envolvimento com essa comorbidade nesses pacientes. No entanto, nossos dados são preliminares, necessitando de ampliação amostral e da quantificação de outros parâmetros inflamatórios para melhor compreensão dos mecanismos de ação deste provável modulador genético. **Financiamento:** Fapesp, CNPq, CAPES, Faepex.

106. FRAGILIDADE ÓSSEA E FRATURAS VERTEBRAIS EM INDIVÍDUOS COM DOENÇA FALCIFORME

Goncalves LM[a], Szejnfeld VL[b], Yamashita SR[a], Mecabô G[c], Biassi TP[c], Fernandes ARC[a], Figueiredo MS[c]

[a] *Departamento de Radiologia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Disciplina de Reumatologia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Descrever a prevalência de fraturas em pacientes com doença falciforme (DF) e identificar potenciais fatores de risco relacionados à fragilidade óssea nesse grupo. **Casuística e métodos:** Foram incluídos 40 indivíduos do sexo masculino, entre 20 e 40 anos, com doença falciforme (homozigose SS e heterozigose SB-talassemia) estabelecida por eletroforese de hemoglobina e/ou HPLC. O grupo controle foi constituído por 86 indivíduos sem hemoglobinopatia, do sexo masculino, pareados por idade. Foram excluídos os pacientes com insuficiência renal crônica, os que estavam em reposição de cálcio e vitamina D e os que usavam corticosteroides. Foi realizada radiografia da coluna dorsal (frente e perfil) e lombossacral em perfil para avaliação do risco de fratura, e para esta classificação de risco foi utilizado o método semiquantitativo de Genat. A densitometria óssea (DO) e a composição corporal foram realizadas em pacientes e controles no Laboratório da Disciplina de Reumatologia da EPM/ UNIFESP. Análise estatística: Variáveis numéricas expressas em média e desvio-padrão (média ± DP), categóricas em frequências e porcentagens. Variáveis com p < 0,05 foram consideradas estatisticamente significantes. **Resultados e discussão:** Idade média foi de 28,73 ± 6,96 e 27,94 ± 5,34 para pacientes e controles, respectivamente (p = 0,423). Fraturas vertebrais por fragilidade foram encontradas em 27,5% dos pacientes, prevalência significativamente mais elevada do que a observada em indivíduos saudáveis (sem hemoglobinopatia), nessa mesma faixa etária, relatada na literatura. Quando considerada apenas presença de vértebra em H, característica da DF, a frequência foi de 35%. Os pacientes com doença falciforme apresentaram conteúdo mineral ósseo (CMO) e densidade óssea de corpo total (DMO) menores que os controles (p < 0,001 e p = 0,007, respectivamente). Do mesmo modo, aqueles pacientes tiveram índice de massa corpórea (IMC), índice de massa muscular esquelética (IMMA), índice de gordura esquelética (IMG) e gordura corporal total (GC%) inferiores aos controles (p < 0,001), o que mostra que, nesta doença, ocorrem mudanças na composição corporal. A diferença encontrada no IMC foi confirmada pelos achados de GC% e pelo IMG, índice que sofre menor influência da etnia, do percentual de gordura e da medida da cintura. A redução do IMMA é associada a maior risco de incapacidade funcional, principalmente em homens. Não foi observada diferença nos dados de composição corporal e óssea quando comparados os pacientes com e sem fratura. **Conclusão:** A avaliação da DO e da composição corporal é uma ferramenta clínica para o diagnóstico de risco de fratura, antes mesmo que esta ocorra. Neste estudo, pôde ser observado que a DF tem impacto negativo na composição óssea e corporal. Sabemos, também, que esses pacientes podem não atingir o pico de massa óssea ótimo já durante o crescimento. Em conjunto, esses dados sugerem que indivíduos com DF apresentam risco elevado de desenvolver fraturas e doenças relacionadas à baixa DMO.

107. POLIMORFISMO VNTR 4A/B DO GENE DA ENOS NA ANEMIA FALCIFORME: RELAÇÃO COM DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E INFLAMAÇÃO

Chenou F[a], Albuquerque DM[b], Leonardo DP[b], Bezerra MAC[c], Araújo AS[d], Blotta MHSL[a], Costa FF[b], Sonati MF[a], Paula EV[b], Santos MNN[a]

[a] *Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[c] *Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[d] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: Uma das consequências da hemólise crônica observada em pacientes com anemia falciforme (AF) é a diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), gás vasodilatador sintetizado pela óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), fator relevante na vasculopatia da AF. Polimorfismos no gene da eNOS têm sido associados a complicações vasculares, mas o papel exato do polimorfismo VNTR 4a/b (número variável de repetições em tandem de 27pb no íntron 4) do gene eNOS na fisiopatologia da doença não está totalmente esclarecido. O presente estudo objetivou investigar o polimorfismo VNTR 4a/b do gene da eNOS em busca de associação com os marcadores de disfunção endotelial (VCAM-1, ICAM-1, L-selectina e FvW:Ag) e inflamatórios (IL-1β, IL-6, IL-8 e TNF-α) na AF. **Casuística e métodos:** Oitenta e dois pacientes adultos com AF (HbSS) e com idade média de 29,44 anos, acompanhados no Hemocentro de Pernambuco, foram incluídos no estudo. Adicionalmente, um grupo controle adulto (HbAA, n = 100), da mesma região e com características étnicas semelhantes aos pacientes, foi utilizado para comparações de frequência. O polimorfismo VNTR 4a/b foi investigado por PCR, e os fragmentos resultantes foram analisados por eletroforese capilar (ABI3500). Os resultados da genotipagem dos pacientes foram associados aos marcadores de disfunção endotelial e inflamação, cujos níveis foram determinados por ELISA. **Resultados:** As frequências dos genótipos 4b/b, 4a/b e 4a/a foram 63,4%, 29,3% e 7,3% em pacientes e 63%, 32% e 5% em controles, respectivamente. A distribuição dos genótipos estava de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg (p > 0,05). Não houve diferença significativa na distribuição dos genótipos de VNTR 4a/b (OR: 0,95; IC = 0,59-1,54; p = 0,78) entre os grupos. Não foi encontrada associação entre o polimorfismo e os níveis séricos dos marcadores de disfunção endotelial e níveis séricos de IL6, IL8 e TNF-α (p > 0,05). Por outro lado, os níveis séricos da citocina pró-inflamatória IL-1β estavam significativamente aumentados nos pacientes com genótipo 4b/b quando comparados aos dos pacientes com o alelo 4a (0,52 *vs*. 0,29 pg/mL, p = 0,013). **Discussão:** Estudos recentes sugerem que o VNTR no íntron 4 do gene da eNOS produz microRNAs que se ligam às ilhas CpG na região promotora desse gene, levando à diminuição da sua expressão. O alelo 4b com maior número de repetições produz maior quantidade de microRNAs e, consequentemente, reduz mais fortemente a expressão do gene da eNOS, diminuindo a produção de NO e, possivelmente, causando impacto na função endotelial dos portadores desse alelo. Em pacientes com AF, a redução da biodisponibilidade do NO contribui para ativação da inflamação e vasoconstrição que, por sua vez, retarda o fluxo sanguíneo e favorece a falciza-

ção das hemácias. Essas observações poderiam justificar o aumento da IL-1β em pacientes com genótipo 4b/b. A investigação de outros polimorfismos no gene da eNOS pode ajudar, de modo complementar, na compreensão do papel da eNOS na vasculopatia e na variabilidade fenotípica observada na AF. **Financiamento:** Fapesp, CNPq, CAPES, Faepex.

108. ESTUDO DE EXAMES LABORATORIAIS PARA O DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DE ESFEROCITOSE HEREDITÁRIA

Santos VRD, Lenzi L, Leonart MSS, Germano S

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: Esferocitose hereditária (HS) é a doença hemolítica por defeito de membrana eritrocitária de maior incidência (1:2.000-3.000) em países europeus, e é caracterizada pela redução das espectrinas, banda 3, anquirinas ou proteínas 4.1 ou 4.2. Atualmente, seu diagnóstico se fundamenta em: aumento da fragilidade osmótica (FO) e da fragilidade osmótica incubada (FOi); redução do tempo de lise em glicerol acidificado (AGLT); diminuição ou ausência de α-espectrina, β-espectrina, banda 3 ou de proteínas 4.1 e 4.2 em eletroforese de proteínas de membrana em gel de poliacrilamida (SDS-PAGE); pesquisa de proteínas de membrana em citômetro de fluxo, empregando-se eosina 5-maleimida (EMA) como marcador e criohemólise aumentada. **Objetivos:** Este trabalho teve como objetivo comparar exames empregados no diagnóstico de esferocitose hereditária e identificar qual(is) deles são mais adequados ao diagnóstico. Foram obtidas 18 amostras de sangue de crianças atendidas no Ambulatório de Hematopediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. **Resultados:** No estudo dos dados coletados, foram identificados dados como gênero feminino (8) e masculino (10); histórico familiar de HS das mães de 4 dos pacientes, presuntivamente diagnosticadas com esferocitose hereditária, FO e FOi aumentada em 7 e 8 pacientes (n = 10), respectivamente, 7 casos de anemia moderada (8 a 11 gHb/dL) e 2 de anemia moderadamente severa (6 a 8 gHb/dL) (n = 9). Nos ensaios realizados, observou-se: FO com resultados acima da faixa de referência em 6 amostras (37,5%), FOi com resultados superiores à faixa de referência em 11 amostras (68,8%), AGLT com tempos reduzidos em 16 casos (94%). No SDS-PAGE, observou-se 17 casos de diminuição da expressão de β-espectrina; 13 de diminuição de α-espectrina; 12, de banda 3; 1, de proteína 4.1, e 2 casos de redução de proteína 4.2, nas 18 amostras. Observou-se presença de esferócitos nas amostras analisadas pela quantificação das formas eritrocitárias ao microscópio óptico, variando de 3 a 20% (n = 8). **Discussão:** Comparando-se os resultados de redução de α-espectrina com AGLT, houve concordância de 87,4%; com FO, de 37,5%, e com FOi, de 62,5%. Quanto à redução de β-espectrina, houve concordância de 87,5% com os resultados de AGLT; de 37,5% com FO, e de 68,8% com FOi. Para a redução de banda 3, houve concordância de 75% com AGLT; de 32,5% com FO, e de 56,2% com FOi. Comparando-se os resultados de FO com AGLT, houve concordância de 40%, e com FOi, de 66,6%. Na comparação entre FOi e AGLT, obteve-se concordância de 73,3%. Na comparação dos resultados de esferócitos com FO, FOi e AGLT, a maior concordância foi com AGLT: 87,5%. **Conclusão:** A partir dos resultados obtidos neste estudo, pode-se sugerir que a associação entre AGLT e FOi pode representar a escolha mais confiável, por detectar maior número de casos com diagnóstico presuntivo de HS, além de apresentar um custo acessível. A inclusão de SDS-PAGE, porém, deve ser considerada, tendo em vista que detecta a redução ou ausência de proteínas e pode ser útil em casos não detectados pelo EMA, AGLT ou FOi.

109. INTERFERÊNCIA DE CRIOGLOBULINAS NA ROTINA LABORATORIAL: RELATO DE CASO

Pinheiro GVVS[a], Ravski LA[a], Dionísio LM[a], Baldon JP[b], Ripka GP[a], Bittencourt JIM[c], Krum EA[c], Cruz BR[c], Koehler J[c], Faria MF[c]

[a] *Hospital Universitário Regional dos Campos Gerais, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil*
[c] *Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa, PR, Brasil*

Introdução: Crioglobulinas (CG) são imunoglobulinas (maioria IgM) ou imunocomplexos que podem ocorrer nas doenças linfoproliferativas, infecções virais e bacterianas e doenças do tecido conjuntivo, entre outras. Em temperaturas < 37°C, pode ocorrer autoaglutinação eritrocitária (AAE) ou, de modo raro, precipitação, mas os mesmos redissolvem-se com o aumento da temperatura. CGs interferem nos testes imunohematológicos, na contagem celular automatizada e, consequentemente, nos cálculos de índices hematimétricos (IH). **Objetivos:** Relatar dois casos com CGs circulantes e as dificuldades na realização de exames laboratoriais. **Metodologia:** Consulta a prontuário médico, dados laboratoriais e base de dados PubMed/MEDLINE. **Relato de caso:** Caso 1) Sexo feminino, 35 anos, SIDA, em UTI por convulsão, rebaixamento do nível de consciência, insuficiência respiratória e trombose de veia jugular interna. Hipótese diagnóstica inconclusiva (neurotuberculose, neurotoxoplasmose ou linfoma de sistema nervoso central). Esplenomegalia ao exame físico. Exames laboratoriais: em hemograma a 20ºC, foram encontrados valores de 9,4 g/dL de Hb, 23,5% de Ht e IH de 86,4 fL, 34,6 pg e 40 g/dL para VCM, HCM e CHCM, respectivamente. Discreto grau de AAE em esfregaço sanguíneo. A 37°C, os resultados foram 9,4 g/dL de Hb, 27,2% de Ht e IH de 80,5 fL, 27,8 pg e 34,6 g/dL para VCM, HCM e CHCM, respectivamente. A 2-8ºC, houve formação visível de precipitados na parede do tubo. Sem interferência na realização da tipagem ABO/RhD, a PAI (Pesquisa de Anticorpos Irregulares) foi positiva, e foi identificado autoanticorpo Anti-HI (18°C). Caso 2) Sexo masculino, 39 anos, diagnóstico de mielofibrose, em UTI por sepse, instabilidade hemodinâmica, síndrome nefrótica e suspeita de linfoma. Hepatomegalia ao exame físico. Exames laboratoriais: 5,6 g/dL de Hb, 17,6% de Ht e IH de 98,9 fL, 31,5 pg e 31,8 g/dL para VCM, HCM e CHCM, respectivamente. Houve interferência na contagem de plaquetas por impedância (resultados > 200.000/uL) e 113.000/uL em análise óptica. Presença de numerosas partículas de massa amorfa em análise morfológica. Sem alteração nos resultados a 37ºC. A 2-8°C, houve formação de conteúdo gelificado em tubo. Sem interferência na realização da tipagem ABO/RhD. PAI positiva e IAI (Identificação de Anticorpos Irregulares) inconclusiva; teste da antiglobulina direta positiva com IgM positivo, IAI não reagente com plasma tratado por DTT0,01M e sucesso na fenotipagem de hemácias tratadas com DTT0,01M. Outros exames: C3 e C4 diminuídos e banda monoclonal na região das gamaglobulinas. **Discussão/Conclusão:** O arrefecimento fisiológico do sangue em vasos periféricos é geralmente suficiente para causar hemólise e sintomas circulatórios na presença de CGs, dependendo da amplitude térmica e título do anticorpo. A deposição de complexos imunes pode ocasionar vasculite sistêmica em vasos (possivelmente associada à trombose no caso 1) e, também, síndrome nefrótica (caso 2). Além disso, os casos de CGs foram associados à presença de SIDA e à suspeita de doença linfoproliferativa. No laboratório clínico, o reconhecimento de alterações numéricas em laudos de contadores hematológicos e morfológicas em esfregaço é importante para evitar liberação de falsos resultados. Além disso, podem ser a primeira evidência de presença de CGs, devendo ser relatadas em laudo. O laboratório de imunohematologia deve lançar mão de testes químicos a fim de desmascarar aloanticorpos clinicamente importantes.

110. ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA DA URINA DE CRIANÇAS COM ANEMIA FALCIFORME

Cruz SMP[a], Filho NS[b], Silva PR[b], Biassi TP[a], Figueiredo MS[a]

[a] *Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil*

Introdução: São distúrbios renais descritos na anemia falciforme (AF) e nos portadores do traço falciforme (AS): hematúria macroscópica, necrose papilar, infarto renal, incapacidade para concentrar a urina, pielonefrite, síndrome nefrótica e carcinoma medular renal. A identificação precoce de pacientes com alto risco de desenvolver insuficiência renal é de grande importância, pois pode permitir medidas específicas para retardar a progressão do dano renal e, assim, reduzir a incidência de estágio final da insuficiência renal e mortalidade (Voskaridou E et al., 2006). **Objetivos:** Verificar alterações na urina de crianças com AF. **Casuística e métodos:** Foram avaliadas 174 crianças, 166 (95,4%) AF e oito (4,6%) $S\beta^0$ talassemia, 95 (54,6%) do gênero feminino, 68 (39,1%) na faixa etária entre 6 e 10 anos (grupo 1: G1) e 48 (27,6%) de 11 a 15 anos (grupo 2: G2), acompanhados no Ambulatório do Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão no período de agosto de 2013 a dezembro de 2014. O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e da EPM/UNIFESP. Realizados hemograma e eletroforese de hemoglobina segundo técnicas padrão. As amostras de urina foram analisadas utilizando fitas reagentes Choice Line 10 (Roche Diagnostics), e os resultados para proteína, sangue, glicose, ceto-

nas, bilirrubina e urobilinogênio foram registrados como negativo, traço e positivo. Em todos os casos avaliados, foi excluída infecção do trato urinário por meio de urocultura. **Análise estatística:** Variáveis numéricas foram expressas em média e desvio-padrão (média ± DP), e as variáveis categóricas, por frequências e porcentagens. **Resultados:** A proteinúria foi negativa em 169 crianças (97,1%) (G1+G2), traço em 3 (1,7%) do G1 e positiva em 2 (1,2%) do G2. Hematúria/hemoglobinúria: negativa em 172 (98,9%) de ambos os grupos, traço em 2 (1,2%) do G2. Considerando os 2 grupos, observamos hipostenúria em 21 (12,1%); pH = 6,0 em 155 (89,1%); bilirrubina negativa em 172 (98,8%), 1 (0,6%) com traço e 1 positiva (0,6%); urobilinogênio negativo em 161 (92,5%), traço em 8 (4,6%) e positivo em 5 (2,9%); leucócito negativo em 171 (98,3%) e positivo em 3 (1,7%). **Discussão e conclusões:** Apesar da possibilidade de envolvimento renal, a urinálise não é feita rotineiramente como parte do seguimento de crianças com AF para a detecção de doença renal (DR). Hipostenúria é a anormalidade renal clinicamente mais conhecida na AF e foi detectada em 12,1% dos nossos pacientes. A proteinúria esteve presente em 2,9%, e muito precocemente. Embora, neste estudo, a prevalência tenha sido menor quando comparada a estudos anteriores, os nossos dados são concordantes quanto à precocidade dessa manifestação. Embora a hematúria seja descrita como uma das anormalidades mais comuns entre as síndromes falciformes, ocorrendo também em indivíduos AS, observamos pequena frequência em nossa população. De modo geral, esses dados mostram a importância da urinálise, um teste laboratorial simples, não invasivo e de baixo custo, como *screening* para DR em crianças AF acima de 5 anos de idade, embora outros testes sejam necessários para a melhor caracterização do grau e tipo de disfunção renal nesta população.

111. SOBRECARGA CARDÍACA GRAVE DE FERRO EM PACIENTE COM BETA-TALASSEMIA INTERMÉDIA: RELATO DE CASO

Simão MS[a], Bonini-Domingos CR[b], Carrocini GCS[b], Lobo CLC[a], Pessoa VLR[a]

[a] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*

A beta-talassemia é uma hemoglobinopatia hereditária decorrente de mutações nos genes da globina, que resultam em produção insuficiente de cadeias beta-globina da hemoglobina A, levando à anemia hemolítica crônica. Trata-se de uma doença clinicamente heterogênea, sendo a talassemia intermédia uma condição clínica de gravidade intermediária entre a talassemia menor, assintomática, e a talassemia maior, que pode ser fatal se não for instituída a terapia transfusional precoce. Alguns genótipos estudados se relacionam com a expressão clínica da TI, conferindo maior ou menor gravidade aos pacientes. Sobrecarga de ferro é uma complicação potencial nesses pacientes, mesmo naqueles sem transfusões regulares de sangue. Isso é provocado pela ocorrência da eritropoese ineficaz, que leva a um quadro de anemia crônica e consequente hipóxia, causando redução dos níveis de hepcidina e, com isso, aumento da absorção intestinal de ferro, além de aumentar a liberação do ferro do sistema retículo endotelial. A sobrecarga de ferro nesses pacientes com TI que são minimamente transfundidos é observada no fígado, porém é incomum a sobrecarga no músculo cardíaco. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 7 anos, encaminhado ao HEMORIO por conta de quadro de anemia desde os 2 anos e episódios de icterícia. Diagnosticado com talassemia intermédia, evoluiu com alguns quadros de infecção e história de astenia, necessitando de hemotransfusões eventuais. Seguiu com acompanhamento irregular e, aos 28 anos, tinha recebido um total de 8 unidades de concentrados de hemácias, sendo a última transfusão antes dos 18 anos. Mantinha níveis hematimétricos estáveis: Hb entre 8-9 g/dL, sem necessidade transfusional, e apresentava sobrecarga grave de ferro hepático e cardíaco, que foi evidenciada pela elevação dos valores de ferritina (1.440 a 2.920 ng/mL) e pela RMN T2* (LIC: 16,24 mg/g, T2* hepático: 1,68 ms e T2* cardíaco: 9,37 ms). Avaliada a influência dos polimorfismos para o gene HFE, sendo encontrada heterozigose para o gene H63D e ausência dos genes C282Y e S65C. Iniciado o quelante de ferro oral Deferiprona, porém manteve má adesão à medicação. Evoluiu sem sinais e sintomas cardíacos e, aos 36 anos, após episódio agudo de dor torácica e dispneia, foi internado e diagnosticado com fibrilação atrial e insuficiência cardíaca descompensada. Complicou com pneumonia nosocomial e evolui a óbito. **Discussão:** A sobrecarga de ferro é um grande problema na talassemia maior, sendo menos severa na talassemia intermediária, a menos que o paciente receba transfusões regulares de sangue. Porém, em consequência da hemólise crônica e da absorção intestinal de ferro aumentada, esses pacientes podem apresentar acúmulo de ferro hepático, sendo incomum a sobrecarga cardíaca. No caso relatado, encontramos sobrecarga grave de ferro cardíaco, mesmo sem histórico transfusional significativo, evidenciando uma condição que não é esperada na talassemia intermediária. Por meio da avaliação dos polimorfismos para o gene HFE, descartamos a possível influência da homozigose para os genes estudados no acúmulo de ferro. Percebemos, assim, a necessidade do conhecimento da fisiopatologia da doença e a avaliação criteriosa do paciente com TI, incluindo, no seu manejo, avaliações regulares de ferritina e RMN T2*, promovendo o rastreio precoce de lesão de órgão alvo e permitindo maior sobrevida e qualidade de vida.

112. IDENTIFICATION OF SNPS AND HAPLOTYPES OF BCL11A GENE IN BRAZILIAN PATIENTS WITH SICKLE CELL DISEASE AND THEIR ASSOCIATIONS WITH FETAL HEMOGLOBIN LEVELS

Gomez SML[a], Albuquerque DM[a], Lanaro C[a], Bezerra MAC[b], Araújo AS[c], Santos MNN[d], Leonardo FC[a], Conran N[a], Costa FF[a]

[a] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil*
[d] *Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Sickle cell anemia (SCA) is a hereditary hematological disorder, considered an important public health concern in Brazil. Although clinically variable and modifiable by various factors, it has been shown that elevated levels of HbF can improve the phenotype and provide clinical benefits for these patients. Three quantitative trait loci (QTL) harboring single nucleotide polymorphisms (SNPs) with strong association with HbF level in SCA patients were identified, among them the *BCL11A* gene. Thus, the aim of this study was to evaluate 18 SNPs of the *BCL11A* gene involved in increasing HbF levels in patients with SCA from Pernambuco and verify the existence of an association between these SNPs and haplotypes of *BCL11A* gene, and HbF levels in these patients. **Methods:** SNPs in *BCL11A* enhancers were genotyped in 231 HbS homozygotes, diverse β^S- haplotypes patients, aged 21–67 years, who did not take hydroxyurea, from Pernambuco, Brazil. The polymorphisms analysis of *BCL11A* gene was performed, using 18 TaqMan Genotyping assays (Applied Biosystems by Thermo Scientific) available and customized, which discriminate alleles for each of the selected SNPs in 7500FAST real time PCR equipment. Eleven SNPs were selected to confirm the genotypes results by PCR followed by sequencing. **Data analysis:** Data were described as mean and standard deviation. The comparison between groups was performed using logistic regression, adjusting for age and sex. ANOVA with the response variable transformed into posts was used to evaluate the association of polymorphisms with fetal hemoglobin levels. The EM algorithm (Haplo.stats R software package) was used to find the haplotypes of *BCL11A* gene and multiple linear regression model was used to evaluate the combined influence of these haplotypes in fetal hemoglobin. The significance level was 5%. The linkage disequilibrium (LD) between SNPs was evaluated by HaploView program. **Results:** 96% of the study population had the *HBB* haplotype Bantu, with 7.1% of HbF level media. Ten SNPs (rs4671393, rs11886868, rs766432, rs1427407, rs7606173, rs6706648, rs7557939, rs6738440, rs6732518, and rs13019832) were identified as significantly associated with the levels of HbF. To evaluate the joint effects of combinations of these SNPs on the levels of HbF, a haplotype analysis of these ten SNPs were performed. A total of 35 haplotypes were identified and only four were significant: GTAGGCAATG, GTAGCTAGTA, GCAGGCGACG, and ACCTGCGACG. The position and dispersion analysis of HbF per haplotypes showed that the haplotypes GTAGCTAGTA, GCAGGCGACG, and ACCTGCGACG are associated with the levels of HbF with a p-value ≤ 0.05. Multiple regression analysis demonstrated that GTAGTAGTA haplotype (p = 0.0108) is related to lower levels of HbF. However, stepwise analysis confirmed the relationship GTAGTAGTA - low HbF (p = 0.0042) and identified the ACCTGCGACG haplotype (p = 0.0362) as related to higher levels of HbF. **Conclusion:** The present data indicate associations between some polymorphisms of the *BCL11A* gene and HbF levels with SCA. These results show the importance of identifying genes and genetic variants in the establishment of effective control strategies

of expression of hemoglobin different genes and the subsequent discovery of new therapeutic approaches for patients with hemoglobinopathies. **Funding:** FAPESP and CNPq.

113. AUMENTO NA OXIDAÇÃO DE PRDX2 REVELA UM IMPORTANTE ALVO ENVOLVIDO NA DEFICIÊNCIA DE GLICOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE

Romanello KS[a], Lopes KK[a], Martins DAP[b], Domingos IF[b], Bezerra MAC[b], Costa FF[c], Netto LES[d], Oliveira MA[e], Malavazi I[a], Cunha AF[a]

[a] *Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), São Carlos, SP, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[c] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[d] *Instituto de Biologia, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[e] *Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*

Em eritrócitos, a única fonte para a produção de NADPH é pela via das pentoses, pela conversão da glucose-6-fosfato em 6-fosfogluconolactona, catalisada pela G6PD, a glicose-6-fosfato desidrogenase. Mutações no gene de G6PD estão envolvidas com a enzimopatia mais comum em todo o mundo, em que a concentração de NADPH pode não ser mantida, o que pode ser prejudicial para os eritrócitos, já que esta é a principal fonte redutora utilizada pela maioria dos sistemas de antioxidantes, como a catalase, glutationa e peroxirredoxinas (PRDX). Estas últimas foram alvo do nosso estudo, que avaliou a expressão gênica, nos reticulócitos, por qRT -PCR, e a expressão proteica, em eritrócitos, por *Western blot* redutor, de PRDX1, 2 e 6, e também das proteínas envolvidas no processo de redução das peroxirredoxinas, tiorredoxina (Trx) e tiorredoxina redutase (TrxR), em indivíduos com deficiência de G6PD comparados a indivíduos saudáveis. Além disso, analisamos o estado oxidativo por *Western blot* não redutor da peroxiredoxina 2, que é a terceira proteína mais abundante em eritrócitos. Não encontramos diferenças na expressão das PRDXs estudadas, apesar de encontrar um decréscimo de 60% na produção de proteínas PRDX2 em adultos com deficiência de G6PD. Os resultados para a expressão do gene TRX e TrxR mostram, curiosamente, um aumento da expressão de Trx (8,5 vezes maior) e uma diminuição na expressão TrxR (0,124 vezes menor) em reticulócitos de indivíduos com a doença, que podem ser relacionados com a tentativa de diminuir os efeitos de deficiência de NADPH, já que a Trx é quem reduz as peroxirredoxinas 2-cys, como é o caso da PRDX2. Então, a TrxR utiliza o NADPH para reduzir a Trx quando esta fica oxidada após a redução de PRDX; logo, a diminuição de TrxR parece ser compensada pelo aumento de Trx. Outro dado interessante foi obtido ao analisar o estado oxidativo de PRDX2. Os resultados mostram claramente que PRDX2 está mais oxidada em adultos com deficiência de G6PD do que em indivíduos saudáveis. Junto a isso, observamos a presença de quantidades crescentes de estruturas de alto peso molecular em indivíduos com deficiência de G6PD. Estes resultados podem estar relacionados com alguma função de chaperona ou associação de PRDX2 com outras proteínas, que merece maior pesquisa para compreender melhor o papel dessas proteínas na proteção das células vermelhas do sangue contra o estresse oxidativo. Portanto, podemos concluir que, por conta de uma deficiência na manutenção dos níveis de NAPDH nos eritrócitos G6PD deficientes, pode estar ocorrendo uma tentativa de combater o estresse oxidativo gerado nessas células, tanto pelo aumento da expressão de Trx, como pela provável associação de PRDX2 com outras proteínas antioxidantes, já que, conforme mostrado neste trabalho, seu nível apresentou-se diminuído nesses indivíduos.

114. HIPERFILTRAÇÃO GLOMERULAR EM ADULTOS COM ANEMIA FALCIFORME ESTÁ ASSOCIADA À HEMÓLISE?

Cruz SMP[a], Santos AMD[b], Biassi TP[a], Filho NS[b], Figueiredo MS[a]

[a] *Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil*

Introdução: Hiperfiltração glomerular (HG) está presente em pacientes com anemia falciforme (AF) desde os primeiros anos de vida, e pode persistir no adulto. A HG, junto com a microalbuminúria, tem sido considerada fator prognóstico para evolução para insuficiência renal crônica (IRC). Na prática clínica, para determinação da HG utiliza-se ritmo de filtração glomerular (RFG) estimado por equações, que necessitam da dosagem de creatinina (Creat) e/ou cistatina C (CistC), sendo esta última mais fidedigna para avaliação da função renal. **Objetivos:** Avaliar a HG em adultos com AF e sua associação com hemólise. **Casuística e métodos:** Foram avaliados 63 pacientes com AF no estado estável, 56 (88,9%) AF, 7 (11,1%) $S\beta^0$, 37 (58,7%) do gênero feminino, média de idade 29,7 ± 7,4, em acompanhamento no Centro de Hematologia e Hemoterapia do Maranhão no período de agosto de 2013 a dezembro de 2014. Realizados hemograma, reticulócitos (Ret), eletroforese de hemoglobina, desidrogenase láctica (DHL), bilirrubina total (BT) e indireta (BI), aspartato aminotransferase (AST), Creat, ureia (Ur), ferritina por técnicas padrão e CistC por imunoturbidimetria. Calculado RFG pelas equações CKD-EPI (CKD1), CKD-EPI CistC (CKD2) e CKD-EPI CistC + Creat (CKD3). Em todas as equações, não foi considerado o ajuste para a etnia. Definimos HG como eRFG ≥ 125 mL/min. **Análise estatística:** Utilizado o programa estatístico Stata 12.0. Variáveis numéricas expressas em média e desvio padrão (média ± DP), categóricas em frequências e porcentagens. Para determinar associação entre eRFG e fatores clínicos e biológicos, foi utilizado o modelo de regressão linear. Inicialmente, foi realizada a análise não ajustada, e as variáveis cujo p valor < 0,20 foram consideradas na análise ajustada. Variáveis cujo p valor foi inferior a 0,05 foram consideradas estatisticamente significantes. **Resultados:** Hemoglobina (Hb) = 8,7 ± 1,1; Ret = 11,1 ± 5,7; DHL = 615 ± 191; BT = 3,4 ± 1,6; BI = 2,7 ± 1,5; Creat = 0,5 ± 0,1; CistC = 0,8 ± 0,1; CKD1 = 136,5 ± 17,1; CKD2 = 103,9 ± 18,3; CKD3 = 121,0 ± 17,4. Observamos HG em 77,8% dos pacientes quando o eRFG foi estimado pela CKD1, e em 6,4% e 50,8% quando calculado por CKD2 e CKD3, respectivamente. CKD1 teve correlação positiva com Ret, BT, BI, AST e %HbS e negativa com %HbF e ferritina. CKD2 apresentou correlação positiva com Ret e negativa com Ur. CKD3 teve correlação positiva com Ret, %HbS, BT e BI e negativa com %HbF e Ur. A %HbF esteve negativamente associada a RFG, e a BI positivamente associada a RFG quando este foi estimado pela CKD1. Quando utilizada a CKD2, Hb e Ret foram positivamente correlacionados com RFG. Considerando a equação CKD3, RFG apresentou correlação positiva com Hb e Ret e negativa com %HbF. **Discussão e conclusões:** A persistência de HG é importante fator de risco para o desenvolvimento de IRC na AF. Observamos alta prevalência de HG em pacientes AF e correlação com marcadores de hemólise, corroborando achados prévios que sugeriram essa associação. As diferentes fórmulas para estimativa do RFG mostraram frequências diferentes de HG, mesmo utilizando um método mais sensível de avaliação renal, como a CistC. Uma limitação deste estudo foi a ausência de um método-padrão (*gold standard*) para comparação das diferentes fórmulas. Considerando a elevada frequência de alterações renais observadas, torna-se imperativa a necessidade de mais estudos para esclarecimento dessa questão.

115. CORRELAÇÃO ENTRE A CONTAGEM AUTOMATIZADA DE RETICULÓCITOS E A QUANTIFICAÇÃO DA POLICROMATOFILIA NA EXTENSÃO SANGUÍNEA

Suthovski G, Silva PH, Spezia J, Henneberg R

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Introdução: Os eritrócitos policromatófilos correspondem aos reticulócitos, e são considerados marcadores importantes da atividade medular. A avaliação da policromatofilia na extensão sanguínea (ES) pela microscopia ótica (MO) e sua quantificação pelo sistema em cruzes é uma técnica imprecisa e subjetiva, que não é capaz de distinguir os estágios de maturação dos reticulócitos. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo comparar a contagem percentual de reticulócitos (CR%) e a porcentagem das frações de imaturidade dos reticulócitos liberadas pelo analisador hematológico Sysmex XE-5000 com a quantificação da policromatofilia na ES pela MO. **Material e métodos:** Foram selecionadas 71 ESs confeccionadas automaticamente e liberadas com presença de policromatofilia, de acordo com os critérios de liberação de um laboratório de análises clínicas de Curitiba (PR). As ESs foram reavaliadas por 3 observadores, e a policromatofilia quantificada de acordo com a contagem percentual de eritrócitos policromatófilos (CP%) encontrados em 1.000 eritrócitos contados, baseada nos protocolos de Palmer et al. (2015) e Constantino (2014). **Resultados:** Os resultados para a CR% variaram entre 0,28 e 22,3% (média 4,57%), com 68 amostras (95,8%) acima de 1,5%, sendo que 21 amostras (31,0%) apresentaram CR% acima de 5%. A média das frações de imaturidade dos reticulócitos baixa, média e alta (LRF, MRF e HRF) foi de 79,7%, 13,9% e 6,4%, respectivamente.

O coeficiente de correlação entre a CR% e a CP% foi de 0,57 para contagens de reticulócitos entre 0 a 2%, 0,28 para contagens entre 2 a 5%, e 0,81 para contagens acima de 5%. Na CP%, apenas 10 amostras apresentaram policromatofilia acima de 5%. **Discussão:** A população estudada apresentou valores aumentados de reticulócitos (VR = 0,5-1,5%), porém, de acordo com a CP% para a maioria das amostras, a observação de policromatofilia não seria liberada na reclassificação padronizada. Este quadro pode ser explicado pela característica amostral, onde a fração predominante foi a LRF (45,1%). Apenas os reticulócitos mais imaturos (HFR) possuem RNA suficiente para aparecerem como policromatófilos, e a observação desta alteração é melhor evidenciada na ES. Esse dado reforça o relato de que a CP% é, em geral, menor que a CR%. Os critérios de seleção das amostras também podem ter influenciado os resultados, visto que os critérios de avaliação da policromatofilia não foram os mesmos utilizados por Palmer et al. e Constantino. Outro fator que deve ser ponderado refere-se à técnica de contagem das células policromatófilas em relação ao número de eritrócitos contados, que, por ser trabalhosa, nem sempre é aplicada, mesmo com protocolos pré-estabelecidos. **Conclusão:** A quantificação da policromatofilia pode ser útil em alguns casos, porém sua correlação com a contagem de reticulócitos deve ser avaliada. Contagens baixas de reticulócitos, com predomínio das frações de alta imaturidade, podem apresentar policromatofilia mais evidente do que situações com contagens elevadas de reticulócitos, porém com predomínio das frações de baixa imaturidade. O presente trabalho atesta a grande dificuldade dos laboratórios na padronização da leitura das ESs, sendo este um grande motivo para que a correlação entre a quantificação da policromatofilia e a contagem de reticulócitos seja criteriosamente avaliada.

116. SÍNDROME DE EVANS COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Morais MMM[a], Rodrigues RG[b], Moreira GA[b], Almeida RC[c], Santos GLD[b], Melo AKG[b], Campos DB[a], Holanda AKG[a]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba (FCMPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ), Divinópolis, MG, Brasil*

Objetivos: Objetiva-se descrever e discutir o caso de uma paciente com diagnóstico de síndrome de Evans (SE), avaliando o evento como manifestação inicial de lúpus eritematoso sistêmico (LES). **Material e métodos:** Este relato baseou-se na avaliação da história clínica, do exame físico e dos dados laboratoriais colhidos da paciente durante o acompanhamento desta no Hospital Santa Isabel (HSI), em João Pessoa (PB). **Resultados:** P.R.S., 22 anos, sexo feminino, branca, natural e procedente de Santa Helena (PB). Iniciou quadro de intensa metrorragia, equimoses em membros inferiores, palidez cutaneomucosa e úlcera oral, e foi encaminhada ao HSI. Durante a internação, apresentou hemoglobina de 6,0 g%, plaquetometria de 1.000/mm³ e teste de Coombs direto positivo. Iniciou pulsoterapia com metilprednisolona intra-venosa 1 g/dia, com baixa resposta terapêutica. Iniciou-se imunoglobulina endovenosa e, passados 8 dias após admissão, recebeu alta hospitalar diante de boa resposta ao tratamento, evidenciada pela plaquetometria acima de 168.000/mm³. Foram solicitadas sorologias para diagnóstico diferencial com diversas infecções, todas com resultado negativo. Seguiu-se a investigação ambulatorial para LES, e foi evidenciado fator antinuclear (FAN) positivo. Atualmente, faz uso de corticoide oral e sulfato de hidroxcloroquina 400 mg/dia. **Discussão:** A SE é uma desordem imunológica caracterizada pelo desenvolvimento simultâneo ou sequencial de anemia hemolítica autoimune (AHAI) e púrpura trombocitopênica autoimune (PTAI). É uma condição rara (0,8 a 3,7% dos pacientes com AHAI e PTAI), e a maioria dos casos é idiopática, mas vários relatos descrevem uma associação com afecções autoimunes. Em adultos, uma causa subjacente pode ser esperada em cerca de 70% dos casos. O caso descrito possui clínica que corrobora o diagnóstico de SE, visto que inclui características habituais da anemia hemolítica e de trombocitopenia. Nessa perspectiva, entende-se que a SE representa uma manifestação inicial de LES. Após o descarte de outras infecções, o caso foi classificado como LES seguindo-se os critérios de SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*), em que são necessários, no mínimo, 4 dos 17 critérios, sendo pelo menos um clínico e um imunológico. A paciente em questão preenche três critérios clínicos: úlcera oral, anemia hemolítica, plaquetopenia; e um critério imunológico: FAN positivo. Cabe ressaltar que, durante a evolução do quadro da paciente, houve registro de uma plaquetopenia de 1.000/mm³, indicando a gravidade do quadro. Assim, o relato mostra-se mais relevante se considerarmos que apenas 4% dos casos de SE têm uma contagem de plaquetas inferior a 20.000/mm³. O tratamento preferencial é com corticoides, porém, 15-20% dos pacientes apresentam baixa sensibilidade a esses fármacos, tal qual a paciente estudada. Como alternativa terapêutica, utiliza-se a imunoglobulina intravenosa, que foi satisfatória no caso aqui relatado, com regularização dos níveis de plaquetas. Atualmente, a paciente está clinicamente estável e segue em controle rigoroso e avaliação do LES. **Conclusão:** As duas entidades parecem compartilhar de um eixo imunológico comum. Isso se configura como uma necessidade de mais estudos e ensaios randomizados, haja vista que a escassez de pesquisa clínica inviabiliza a elaboração de recomendações mais precisas sobre manejos desses pacientes.

117. EFEITO DE UMA SESSÃO DE TREINAMENTO FÍSICO SOBRE PARÂMETROS HEMATOLÓGICOS E BIOQUÍMICOS EM JOGADORES DA SELEÇÃO BRASILEIRA MILITAR DE FUTEBOL

Sena MAB[a,b], Santos NCMS[b], Zanetti MM[b], Junior JMMM[c], Mainenti MRM[c], Pereira MD[a]

[a] *Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Instituto de Pesquisa da Capacitação Física do Exército (IPCFEX), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[c] *Escola de Educação Física do Exército (EsEFEx), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi verificar alterações de parâmetros hematológicos e bioquímicos em jogadores da seleção brasileira militar de futebol de campo durante uma sessão de treinamento físico e técnico da modalidade. **Material e métodos:** Participaram do estudo 20 indivíduos do sexo masculino, com faixa etária compreendida entre 19 e 35 anos, jogadores da seleção brasileira militar de futebol, que treinavam com frequência de cinco dias por semana e sem histórico de lesão nas últimas três semanas. Foi realizada a coleta de sangue antes e imediatamente após uma sessão de treinamento físico de duas horas no campo de futebol, sendo o treino composto por 80% de circuitos físicos e 20% de atividades técnicas. Foram feitas avaliações dos seguintes biomarcadores: hemácias, hemoglobina (Hb), hematocrito (Ht), plaquetas (Plaq), creatina quinase (CK) e lactato desidrogenase (LDH). Foram utilizados estatística descritiva (média ± desvio padrão) para caracterização da amostra e o teste *t* de Student pareado para a comparação pré e pós sessão. Foram adotados como significativos valores de $p \leq 0,05$. **Resultados:** O teste *t* pareado demonstrou diferenças significativas para Plaq (pré: 186,3 ± 37,0 e pós: 242,2 ± 52,1 x10³/L), CK (pré: 499,7 ± 280,2 e pós: 596,6 ± 312,0 U/L) e LDH (pré: 340,0 ± 80,2 e pós: 391,2 ± 63,6 U/L). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na concentração de hemácias (pré: 5,2 ± 0,2 e pós: 5,1 ± 0,1 10^6/mm³), Hb (pré: 15,2 ± 0,5 e pós: 15,2 ± 0,2 g/dL) e Ht (pré: 44,8 ± 1,1 e pós: 45,0 ± 0,7%). **Discussão:** A prática esportiva provoca alterações mecânicas na estrutura das hemácias, comprometendo o aporte de oxigênio, potencializando um quadro de fadiga (Brzeszczynska et al., 2008). Não obstante a isso, Ferrer et al. (2009) observaram aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) e dano oxidativo em jogadores de futebol submetidos a treinamento físico. É sabido que EROs podem atacar a membrana das hemácias, provocando seu enfraquecimento progressivo, induzindo um quadro de hemólise (Petibois, 2005). Os resultados do presente estudo não apresentaram alterações significativas nas concentrações de hemácias, Hb e Ht. Foi observado um aumento significativo na concentração de plaquetas, estando em linha com Rodrigues et al. (2013), que afirmam que o exercício físico vigoroso aumenta significativamente a contagem dessas estruturas. Esse aumento, segundo Streiff (1994), está relacionado à liberação de origem esplênica e à hemoconcentração, atribuídas às variações da intensidade do exercício. Adicionalmente, foi observado um aumento significativo na concentração de CK e LDH, enzimas que elevam-se durante a prática de exercício físico intenso (Lechner, 2015). Assim, advogamos que o aumento de plaquetas parece referir-se ao exercício físico praticado e não à hemoconcentração, uma vez que não foi vista diferença no Ht. **Conclusão:** Com base nos resultados encontrados, conclui-se que uma sessão de treinamento físico e técnico de duas horas no campo de futebol não foi capaz de comprometer parâmetros hematológicos, entretanto, pode causar danos musculares.

118. PEROXIRREDOXINAS SÃO DIFERENCIALMENTE REGULADAS E PODEM ESTAR ENVOLVIDAS NA FISIOPATOLOGIA DA ANEMIA FALCIFORME E DA BETA-TALASSEMIA

Romanello KS[a], Lopes KK[a], Oliveira JPM[a], Nagamatsu ST[a], Bezerra MAC[b], Domingos IF[c], Martins DAP[c], Araujo AS[c], Franco-Penteado C[d], Netto LES[e], Costa FF[d], Malavazi I[a], Oliveira MA[f], Cunha AF[a]

[a] *Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), São Carlos, SP, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*
[d] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[e] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[f] *Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*

Espécies reativas de oxigênio (EROs) parecem ter estreita relação com a fisiopatologia das doenças hematológicas, especialmente em anemias hemolíticas, visto que o ambiente nessas patologias favorece a formação desses compostos. Durante o processo evolutivo, as células desenvolveram mecanismos de defesa contra o estresse oxidativo, entre eles o sistema antioxidante, ao qual pertencem as peroxirredoxinas (PRDXs), que se distinguem pela sua abundância e reatividade, especialmente nos eritrócitos, onde a PRDX2 é a terceira proteína mais expressa. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi correlacionar os níveis de EROs encontrados em pacientes beta-talassêmicos intermediários e anemia falciforme e em indivíduos sadios com expressão gênica e proteica das PRDXs 1, 2 e 6, e das enzimas tiorredoxina (TRX), tiorredoxina redutase 1 (TRXR1) e sulfirredoxina (SRX), redutores fisiológicos das PRDXs 1 e 2, nos grupos acima citados. O conteúdo de EROs nas células foi analisado por citometria de fluxo, utilizando o composto DCFH-DA. As análises de expressão gênica foram realizadas por PCR-RT, utilizando reticulócitos obtidos a partir do sangue periférico dos indivíduos analisados, e a expressão proteica foi avaliada no lisado celular por meio da técnica de *Western blot*. Nossos resultados mostraram significativo aumento na produção de EROS em todos os tipos celulares analisados (neutrófilos, células mononucleares e eritrócitos), tanto em pacientes com anemia falciforme quanto em beta-talassêmicos intermediários, quando comparados com indivíduos sadios, corroborando os dados encontrados na literatura. Também observamos redução de 40% nos níveis proteicos de PRDX2 em células vermelhas de pacientes com anemia falciforme, sugerindo maior vulnerabilidade da hemoglobina ao ataque de EROS, os quais estão significativamente aumentados nessa patologia. Com relação aos resultados encontrados em hemácias de pacientes beta-talassêmicos, nossos dados evidenciaram aumento de PRDX1 (30%), bem como de seus redutores TRX e SRX (118% e 124%, respectivamente), indicando uma tentativa de redução mais rápida das PRDXs 2-cys, tão importantes para o balanço redox neste tipo celular. Adicionalmente, o aumento de PRDX1 e TRX pode indicar um importante papel na sobrevida dos eritrócitos, visto que estas enzimas atuam em conjunto na supressão de vias apoptóticas. Para verificar uma correlação destes achados com a diferenciação celular, foi realizada uma cultura celular de células CD34+ de pacientes beta-talassêmicos, e os resultados foram comparados a controles. Nossos dados evidenciam uma possível diminuição da expressão gênica da PRDX2 (2 vezes menos expresso) e uma relação inversa para PRDX5 à observada em células de indivíduos sadios, levando à hipótese de que esta proteína seja regulada apenas nos estágios finais da maturação celular em células de pacientes beta-talassêmicos, na tentativa de recompor a manutenção do estado REDOX afetado pela diminuição de PRDX2. Esses achados são inéditos na literatura e mostram uma estreita relação entre as enzimas antioxidantes e o desenvolvimento de anemias hemolíticas, podendo auxiliar na melhor compreensão do papel dessas proteínas, bem como servir de base para estudos futuros, contribuindo para a identificação de novos alvos que podem ajudar no tratamento dessas doenças e melhorar a sobrevida dos pacientes.

119. HAPLÓTIPOS DA CADEIA BETA-S-GLOBINA E VARIABILIDADE CLÍNICA DA ANEMIA FALCIFORME

Maciel BAR[a,b], Júnior IOF[a,b], Sudario LC[a,b], Rodrigues DOW[c,d], Sana DEM[e], Faria DD[a], Magalhaes MM[a], Teixeira MTB[d], Ribeiro LC[d]

[a] *Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Uberlândia, MG, Brasil*
[b] *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[d] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[e] *Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil*

Introdução: Doença falciforme é um termo que se refere a um conjunto de hemoglobinopatias com presença da cadeia beta-S-globina. A anemia falciforme é a forma mais grave dessas doenças. Entre as manifestações clínicas da doença, as crises vaso-oclusivas são o evento mais presente, além de anemia hemolítica crônica e outras manifestações sistêmicas. Diversos fatores são associados ao seu prognóstico, entre os quais estão a coexistência com a deficiência de glicose-6-piruvato quinase, o genótipo para a hemoglobinopatia, nível de hemoglobina fetal, coexistência com talassemia e o haplótipo da cadeia beta-S-globina. Este último, contudo, vem sendo questionado em trabalhos mais recentes quanto à sua importância prognóstica. Os haplótipos são denominados de acordo com a região de origem, sendo eles República Centro-Africana (CAR), Benim (BEN), Camarões (CAM), Senegal (SEN) e Península Arábica/Índia. **Objetivo:** Este estudo visa a mostrar se os haplótipos estão relacionados com as manifestações clínicas e, deste modo, identificar sua participação prognóstica entre os indivíduos falcêmicos. **Resultados:** Foi realizado estudo retrospectivo com análise de prontuários de 108 pacientes, diagnosticados com doença falciforme, em acompanhamento pela Fundação HEMOMINAS de Juiz de Fora (MG), diagnosticados pelo método de triagem neonatal do Núcleo de Ações e Pesquisa em Apoio Diagnóstico (NUPAD). Os resultados foram armazenados em bancos de dados, e a análise estatística foi realizada pelo programa SPSS.14.0 para Windows. Observou-se que 87% da amostra apresenta haplótipo CAR, e e foi encontrado maior nível de hemoglobina fetal (11,53%) neste grupo (p = 0,021). O número de politransfundidos foi maior também no grupo CAR: 25,5% (p = 0,006). **Conclusão:** Esses dados encontrados não corroboram estudos anteriores, que definem o haplótipo como importante determinante prognóstico na doença falciforme; portanto estudos são cada vez mais necessários para determinar até onde vai a participação do haplótipo na doença. **Palavras-chave:** Globina; Doença falciforme; Anemia; Haplótipos. **Financiamento:** FAPEMIG, PPSUS.

120. NOVOS GENES ENVOLVIDOS NA GRAVIDADE DA BETA-TALASSEMIA E NA REGULAÇÃO DE GAMA-GLOBINA PARA A PRODUÇÃO DE HEMOGLOBINA FETAL

Cunha AF[a], Silva JPMO[a], Brugnerotto AF[b], Lanaro C[b], Duarte A[b], Nagamatsu S[b], Carazolle M[b], Lacerda G[b], Pereira G[b], Costa FF[b]

[a] *Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), São Carlos, SP, Brasil*
[b] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

A beta-talassemia é uma desordem hematológica caracterizada por anormalidades na síntese das cadeias beta de hemoglobina, que resultam em fenótipos que variam de anemia grave até pacientes assintomáticos. Uma vez que o diagnóstico clínico das beta-talassemias não é inteiramente dependente das mutações nas cadeias beta, este estudo foca na busca do entendimento de genes diferencialmente expressos que possam estar envolvidos, para diferenciar um paciente beta-talassêmico maior de um intermediário. Utilizando células mononucleares de dois pacientes portadores de mesma mutação para a beta-talassemia, mas com fenótipos diferentes, foi realizada uma cultura celular, a partir da qual foram extraídas amostras de RNA para a montagem de bibliotecas de SAGE (análise seriada de expressão gênica) e SSH (hibridação subtrativa por supressão). Entre todos os genes identificados, 91 foram considerados relevantes, sendo 31 pela metodologia de SAGE (23 no paciente talassêmico maior e 8 no intermediário) e 60 por SSH (13 em TM e 47 em TI). Entre esses, 10 genes foram selecionados aleatoriamente para validação dos resultados por PCR em tempo real, obtendo 80% de concordância entre resultados. Os genes diferenciais foram então combinados entre si para a realização de análises de bioinformática, avaliando as relações funcionais. Além disso, uma vez que a produção de hemoglobina fetal (HbF) é de suma importância no fenótipo desta doença, foram incorporadas ao conjunto de dados as proteínas SMARCA4, KLF e BCL11A, relacionadas à regulação de gama-globina. A associação com genes regulatórios de gama-globina revela uma associação muito maior de genes expressos no fenótipo intermediário, identificando potenciais alvos para estudos na regulação destas proteínas e sua relação com o aumento de HbF. Visando a um maior aprofundamento desses resultados, foram selecionados genes para estudo em re-

ticulócitos de pacientes beta-talassêmicos com os dois fenótipos, e os resultados mostraram uma concordância de 90%. Visando a estabelecer a relação com genes da diferenciação celular eritrocitária normal, os resultados encontrados para pacientes foram comparados com uma biblioteca de cultura celular CD34+ de controles sadios. Os resultados evidenciaram que os genes superexpressos em talassêmicos maiores correspondiam a genes iniciais da diferenciação celular de células sadias, evidenciando que as células em cultura desses pacientes possivelmente apresentam um retardo na maturação celular. Entre os genes identificados neste estudo, destacamos a expressão aumentada, na cultura de pacientes com talassemia intermediária, de genes relacionados a produção de heme (FECH e HMBS), estabilidade de alfa-globina (PCBP2), processos de comunicação celular (SMAD4) e ativadores de transcrição (EYA3). Já em pacientes talassêmicos maiores, encontramos um aumento da expressão de genes relacionados a reparo de DNA (APEX1), apoptose celular (SRGN) e regulação de diferenciação celular (RAD23B). Os dados obtidos neste trabalho identificam novos genes envolvidos entre os diferentes fenótipos da beta-talassemia e sugerem novas interações relacionadas a proteínas reguladoras na produção de gama-globina, abrindo caminho para novos estudos que irão colaborar com o melhor entendimento dessa doença e contribuir para melhorar o diagnóstico e prognóstico dos pacientes.

121. DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINOPATIAS EM RECÉM-NASCIDOS NO ESTADO DO PIAUÍ

Júnior CRBP, Faustino SKM, Vieira JFPN

DeVry Facid, Teresina, PI, Brasil

Objetivos: Identificar as diferentes hemoglobinopatias e analisar a prevalência de hemoglobinas tipo S, C, D, E e F em recém-nascidos (RN) no estado do Piauí; avaliar o predomínio de anemia falciforme e outras hemoglobinopatias diagnosticadas pela Triagem Neonatal no Piauí. **Material e métodos:** O presente estudo segue as normas estabelecidas pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) e está de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que rege pesquisas e testes em seres humanos. Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e transversal, com abordagem qualitativa e quantitativa, analisando a porcentagem, taxa de incidência, prevalência e distribuição geográfica, utilizando os programas Microsoft Excel e TerraView e com base no banco de dados NetLab do Laboratório de Referência em Saúde Pública do Piauí. O trabalho foi realizado no laboratório de referência em Saúde Pública, onde foram incluídos os dados dos pacientes RN devidamente cadastrados no Programa Estadual de Triagem Neonatal do Piauí. Os participantes do Programa de Triagem Neonatal são os RN avaliados entre o período de março de 2014 a dezembro de 2015. O cálculo da amostra foi baseado no total de RN que passaram por triagem no período descrito. Os dados foram organizados em tabelas, gráficos, mapas e imagens. **Resultados:** De acordo com o banco de dados NetLab do Laboratório de Referência em Saúde Pública do Piauí – LACEN, foram analisadas as variáveis em questão. Pode-se observar que a taxa de incidência foi maior nas cidades de Jerumenha (12,0%), Pau-d'Arco do Piauí (11,5%), Nazária (10,6%), Arraial (9,1%) e Agricolândia (8,7%). A taxa de prevalência se mostrou intensa nas cidades de Teresina (986 casos), Parnaíba (108 casos), Piripiri (72 casos), Barras (64 casos) e Picos (59 casos). A distribuição geográfica da doença se manifestou pouco frequente na região sul e elevada na região centro-norte do estado. **Discussão:** Os dados relativos ao número total de doentes triados no período de 1 de março de 2014 a 31 de dezembro de 2015 foram coletados e necessários para o cálculo inicial da taxa de incidência. Esta foi calculada pela razão número de doentes/número total de RN triados para cada município do estado. Em seguida, foi calculada a taxa de prevalência da doença, no período descrito, por meio do número total de casos (novos + antigos) em cada localidade. A distribuição geográfica permitiu observar que a região centro-norte do estado é onde a população corre maior risco de adquirir a doença, e também é onde a doença apresenta uma força prevalente, muito em consequência de a colonização do estado ter ocorrido no sentido sul-norte. **Conclusões:** Conclui-se que a região centro-norte do estado do Piauí é a mais acometida pela doença; assim, o estudo das hemoglobinopatias é de essencial importância, uma vez que a busca de políticas públicas se faz necessária para ajudar na prevenção, diagnóstico e tratamento. É preciso esclarecer mais, para nossa população, em especial desta região, o que é essa doença, como ela surge e como pode ser tratada.

122. IDENTIFICAÇÃO DE PROTEÍNAS DO SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA NOS RINS DE UM MODELO ANIMAL DE ANEMIA FALCIFORME

Brito PL[a], Silva JAF[a], Junior WAF[a], Chwein H[a], Fabris FCZ[a], Silveira AAA[a], Zaidan BC[b], Almeida CB[a], Costa FF[a], Conran N[a]

[a] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Introdução: A anemia falciforme (AF) é uma hemoglobinopatia que resulta na formação da hemoglobina S (HbS), que se polimeriza na ausência de oxigênio, levando a hemácia a adotar o formato de foice, podendo resultar em vaso-oclusão. A doença renal é uma das complicações clínicas da AF e é caracterizada por anormalidades estruturais e insuficiência renal. Alterações hemodinâmicas nos rins podem levar a alterações do sistema renina-angiotensina (SRA), que tem atividade no controle da pressão sanguínea e homeostasia. O SRA inicia com a secreção de renina, que, por sua vez, cliva o angiotensinogênio à angiotensina (ANG) I, que é proteolisada pela enzima conversora de angiotensina (ECA) à ANG II. Esta tem ação vasoconstritora quando acoplada ao receptor de ANG II do tipo I (AT1R); entretanto, quando ligada ao receptor de ANG II do tipo II (AT2R), desenvolve ação vasodilatadora. **Objetivos:** Identificar o padrão de expressão das proteínas do SRA e a localização de macrófagos, por técnica de imunofluorescência, nos rins de um modelo animal de AF. **Métodos:** Após aprovação do Comitê de Ética Animal (CEUA, Unicamp), camundongos da linhagem C57BL6 (sexo masculino, 8 semanas de idade) foram irradiados e transplantados com células de medula óssea de outro camundongo C57BL6 (CON; N = 3) ou de um camundongo transgênico Berkeley com AF (AF; N = 3). Após confirmação do fenótipo dos camundongos AF, os animais foram eutanasiados (7 meses de idade), e os rins dissecados e armazenados em Tissue-Tek®. Posteriormente, os órgãos foram seccionados a 10 µm e fixados com paraformaldeído 4%. Os tecidos foram incubados com anticorpos primários antirrenina, antiangiotensina, anti-AT2R, anti-F4/80, antinefrina (regula permeabilidade vascular glomerular), anti-ECA e anti-CD68 e, posteriormente, com anticorpos secundários anti-IgG específicos, conjugados a Alexa Fluor® 488 ou 555, e DAPI para marcação nuclear. A imunofluorescência do tecido foi analisada por microscopia (Axio, Zeiss), amplificada a 20x e 40x. **Resultados:** Nos cortes avaliados (12 cortes de rim de um animal AF e de um CON), uma marcação intensa de F4/80 (marcador de macrófagos) foi observada nos pedículos glomerulares do rim do camundongo AF, mas não no rim do CON. O CD68 (marcador de macrófagos e granulócitos) foi identificado, em menor intensidade, nas mesmas estruturas e próximo aos túbulos renais em rins CON e AF, sugerindo a presença da infiltração de macrófagos no tecido, especialmente no rim AF. A marcação de renina apresentou-se bem distribuída no tecido e, embora presente no interior dos túbulos renais, principalmente no animal AF, sua localização mais exata foi nos glomérulos, próximo à cápsula de Bowman no CON e AF. Em contraste, a nefrina não foi observada nos glomérulos dos espécimes, mas sim nas células dos túbulos renais. AT2R foi observado no lúmen dos túbulos renais, sendo aparentemente mais expresso no rim CON. Embora a ANG e a ECA estivessem expressas nos rins CON e AF, a marcação de ANG foi mais aparente no CON, enquanto a da ECA foi mais intensa no AF, em especial nos glomérulos. **Conclusão:** Este estudo preliminar permitiu observar o padrão de distribuição das proteínas do SRA em rins de camundongo AF e identificar a marcação de macrófagos neste tecido. Estes dados, em conjunto com análise histopalógica, permitirão avaliar as possíveis alterações renais que ocorrem na AF. **Financiamento:** Fapesp.

123. PEROXIREDOXINA-2 MODULA A EXPRESSÃO DE PRDX5 E PRDX6 DURANTE A DIFERENCIAÇÃO ERITROIDE EM CÉLULAS ERITROLEUCÊMICAS K562

Paula CP[a], Romanello KS[a], Lopes KK[a], Anibal FF[a], Duarte ASS[b], Mascarenhas CDC[c], Machado-Neto JA[d], Oliveira MA[e], Malavazi I[a], Cunha AF[a]

[a] *Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), São Carlos, SP, Brasil*
[b] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[c] *Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil*
[d] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[e] *Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brasil*

Espécies reativas de oxigênio (EROs) são produtos gerados naturalmente pelo metabolismo celular que desempenham importante papel na regulação intracelular quando em baixos níveis fisiológicos, enquanto quando em excesso podem causar diversos danos às células. Para combater esses danos, as células apresentam um complexo mecanismo de defesa, incluindo diferentes enzimas que atuam como antioxidantes. Entre essas enzimas e principalmente em células como os eritrócitos, que são expostas a altos teores de oxigênio molecular, as peroxirredoxinas (PRDXs) se destacam pela abundância e grande reatividade com os seus substratos. Neste tipo celular, quando ocorrem doenças hemolíticas como a anemia falciforme e a beta-talassemia, uma maior produção de EROs e, consequentemente, de danos oxidativos é observada, agravando sobremaneira o quadro clínico dos pacientes acometidos por essas doenças. A PRDX2 aparenta ser uma importante linha de defesa antioxidante, já que é a terceira proteína mais presente no citosol do eritrócito. Diante disso, este trabalho teve como objetivo a avaliação do papel de PRDX2 em células K562, diferenciadas pela adição de hemina e hidroxiureia para a expressão de características eritroides, por meio do silenciamento gênico de PRDX2 utilizando shRNA. Com o objetivo de avaliar a modulação do sistema antioxidante nessas células, analisamos, também, o padrão de expressão gênica e proteica de todas as outras PRDXs durante o processo de diferenciação, utilizando qRT-PCR e *Western blot*, respectivamente. Foi possível a obtenção de uma inibição de 60% da expressão de PRDX2, a qual causou diminuição na formação dos agregados celulares, com uma redução de 50% na proliferação celular e 20% na viabilidade, mostrando a importância da PRDX2 na proteção oxidativa nesse tipo celular. Verificamos, ainda, que a inibição da expressão de PRDX2 afeta negativamente a expressão de PRDX5 (diminuição de 70%) e PRDX6 (diminuição de 40%). Adicionalmente, observamos um padrão comum de expressão de todas as peroxiredoxinas após a indução para diferenciação celular, com uma queda acentuada no segundo dia de diferenciação, voltando a seus patamares normais após o terceiro dia. Sugerimos que este resultado possa estar relacionado com a dependência de agentes pró-oxidantes na diferenciação celular mediada por hemina, um dos agentes responsáveis pelo processo de formação das hemoglobinas em K562. Esses agentes seriam principalmente EROs que aumentariam sua concentração em razão da diminuição na produção das peroxirredoxinas. Esses dados são inéditos na literatura, e análises adicionais são necessárias para compreender melhor os mecanismos moleculares envolvidos na interação entre PRDX2-PRDX5 e PRDX2-PRDX6, além da compreensão dos mecanismos de diferenciação em K562 mediada por hemina e a diminuição das enzimas antioxidantes durante este processo. A compreensão desses mecanismos parece importante para colaborar com o melhor entendimento da fisiopatologia de doenças hemolíticas, identificando possíveis alvos que auxiliem o manejo e que possam amenizar os efeitos da doença desses pacientes.

124. BABESIOSE HUMANA POR GÊNERO *MICROTI*: RELATO DE CASO

Medeiros B, Junior OLC, Ribeiro LF, Santos RB, Eduardo JM

Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar o caso de paciente que apresentou infecção por protozoário *Babesia*, gênero *microti*, raramente vista no Brasil. **Material e método:** Levantamento de dados realizado por meio da análise do prontuário de paciente internado na enfermaria do Hospital do Servidor Público Municipal. **Resumo:** Paciente S.J., 45 anos, origem haitiana, previamente hígido, deu entrada neste serviço no dia 23/06/2016 apresentando quadro de rebaixamento de nível de consciência e hiperglicemia (1.200 mg/dL), sendo realizado o diagnóstico de estado hiperosmolar hiperglicêmico. Após reversão do quadro, foi transferido para a enfermaria, onde apresentou picos febris diários. No dia 28/06, iniciou quadro de anemia hemolítica não imune mediada (Hb inicial de 12,4, caindo para 4,9; Coombs direto negativo com bilirrubina indireta e DHL aumentados), associado a leucocitose e eosinofilia. Foi então levantada a hipótese de síndrome ictérico-febril, sendo a malária a principal hipótese dentro dos diagnósticos diferenciais. A análise de gota espessa demonstrou intensa parasitemia, com formas parasitárias em anel, e algumas semelhantes à cruz de Malta (*Maltese cross*). A sorologia para malária encaminhada (pelo Instituto Adolfo Lutz) apresentou-se negativa. Sendo assim, foi levantada a hipótese diagnóstica de babesiose, e encaminhada amostra para análise do DNA parasitário por PCR, com confirmação do diagnóstico. Iniciado tratamento com clindamicina 600 mg, 6h/6h; azitromicina 500 mg; doxiciclina 200 mg/dia, por 28 dias, com excelente resposta clínico-laboratorial, recebendo alta da enfermaria, e com desaparecimento das formas parasitárias em sangue periférico. **Discussão:** Há poucos relatos de babesiose pelo gênero *microti* no Brasil, sendo o último relatado na cidade do Rio de Janeiro em 2014. Outros seis casos suspeitos ocorreram na Bahia entre 2011 e 2013, porém em nenhum houve confirmação diagnóstica. Em nosso caso e no relato ocorrido no Rio de Janeiro em 2014, houve a mesma dificuldade de confirmação diagnóstica, pela baixa disponibilidade de testes confirmatórios, como detecção de anticorpos anti-*Babesia microti* pelo método ELISA e DNA babesial por PCR. O diagnóstico se baseou na análise do sangue periférico e de aspirado de medula óssea pela técnica de gota espessa, analisado por diversos especialistas, associado à sorologia negativa para malária, principal diagnóstico diferencial. O tratamento da babesiose se apoia na combinação entre clindamicina e quinina. Krause, em 2008, demonstrou que a associação de atovaquona e azitromicina apresentava a mesma eficácia, com apenas 1/3 dos efeitos adversos reportados nos pacientes que utilizavam quinina e clindamicina. Em nosso caso específico, não tínhamos à disposição tais esquemas, e utilizamos um esquema alternativo com azitromicina, clindamicina e doxiciclina por 28 dias, relatado na literatura como alternativa eficaz no tratamento da babesiose. **Conclusão:** O caso relatado demonstra a dificuldade do diagnóstico de babesiose pela sua raridade. A dificuldade diagnóstica ocorre principalmente por conta de quadros oligossintomáticos, semelhança clínica com a malária e, principalmente, pela baixa disponibilidade de métodos diagnósticos específicos, levando à subnotificação e a poucos dados epidemiológicos sobre a doença. **Palavras-chave:** Babesiose humana; *Babesia microti*.

DOENÇAS DA SÉRIE VERMELHA: ANEMIA APLÁSTICA, HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA, ANEMIAS CONGÊNITAS, ANEMIA DE FANCONI

125. ANEMIA APLÁSTICA: ANÁLISE RETROSPETIVA DE 12 CASOS DIAGNOSTICADOS ENTRE 2008 E 2016 NO HOSPITAL FEDERAL DA LAGOA, RIO DE JANEIRO

Monteiro F

Hospital Federal da Lagoa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: A anemia aplástica (AA) é caracterizada pela hematopoiese diminuída ou ausente na medula óssea (MO), geralmente por dano à célula-tronco pluripotente. Dois a quatro indivíduos por milhão, por ano, na população geral apresentam a doença, definida por pancitopenia e não apenas anemia. Este estudo tem o objetivo de descrever a evolução de 12 casos de AA diagnosticados em um período de 8 anos em um hospital público no Rio de Janeiro. **Material e métodos:** Foram revisados os prontuários de 12 pacientes diagnosticados com AA de 2008 a 2016 no serviço de Hematologia do Hospital Federal da Lagoa, no Rio de Janeiro. Foram descritos os achados no sangue periférico e na medula óssea e a classificação dos pacientes nas categorias de AA moderada, severa ou muito severa, bem como o diagnóstico diferencial com outras síndromes de falência medular (síndromes mielodisplásicas, hemoglobinúria paroxística noturna). Os pacientes foram submetidos a diferentes tipos de tratamentos, desde apenas observação, uso de fatores de crescimento e suporte transfusional, de globulina antitimócito e ciclosporina, até o transplante alogênico (TMO). O uso de quelantes de ferro em pacientes com sobrecarga originada de transfusões é relatado, bem como a sobrevida livre de eventos e de recaída dos pacientes com os diferentes tipos de tratamento. Eventuais dificuldades e demora na obtenção de medicamentos são relatadas, quando pertinente. **Resultados:** Sete dos 12 pacientes eram do sexo masculino, com idade do diagnóstico variando da 3ª à 6ª décadas de vida. Quase todos os pacientes receberam suporte transfusional com concentrados de hemácias e de plaquetas. Mais de 80% dos pacientes (n = 10) receberam tratamento com globulina antitimócito e imunossupressão (TI) com ciclosporina A. Dois pacientes foram submetidos ao TMO, um deles (do sexo feminino) obtendo resposta completa, com doença enxerto versus hospedeiro (DEVH) grau A/estádio 1, normalização de todos os parâmetro hematimétricos e sobrevida de mais de 5 anos com resposta completa. O segundo paciente (do sexo masculino) desenvolveu DEVH grau D/estádio 4, falecendo em menos de 1 ano. Nove dos 12 pacientes

(75%) encontram-se vivos após 8 anos, em resposta parcial ou completa. Em nenhum dos pacientes foram detectados clone da HPN ou evolução clonal ao longo do período observado. **Discussão:** O prognóstico de pacientes com AA severa aumentou significativamente após a introdução da TI e do TMO, com a sobrevida atingindo 80 a 90%, comparada com 10 a 20% nos anos 1960. Dois grandes estudos retrospectivos, com 395 e 810 pacientes, demonstraram uma relação inversa da sobrevida com a idade e melhor prognóstico em pacientes com neutrófilos mais elevados ao diagnóstico. A sobrevida também foi maior para os pacientes submetidos ao TMO comparados com os que se submeteram somente à TI. Por conta do pequeno número da nossa amostra, e menor ainda de pacientes que se submeteram ao transplante alogênico, não foi possível estabelecer tais comparações em nossa população. A taxa de sobrevida global, no entanto, em nossa amostra, é semelhante à encontrada em estudos robustos. **Conclusão:** O prognóstico da AA melhorou de maneira importante nas últimas décadas. Em geral, os pacientes do presente estudo tiveram resposta e evolução semelhantes às dos pacientes em instituições nacionais ou internacionais.

126. ATIVIDADE E EXPRESSÃO DA CD73 EM PLAQUETAS DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Caten MVT, Castilhos LG, Doleski PH, Bertoldo T, Bremm JM, Leal DBR

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

Objetivo: A anemia falciforme (AF) é a forma mais prevalente de hemoglobinopatia, com maior gravidade clínica e hematológica. Está associada a um perfil pró-adesivo, pró-coagulante e pró-inflamatório. As purinas extracelulares, ao interagirem com receptores presentes na membrana plasmática de plaquetas, podem desempenhar inúmeros efeitos fisiológicos. A adenosina (ADO) é um nucleosídeo com potente ação anti-inflamatória, vasoconstritora e inibidora da agregação plaquetária. Estes efeitos provêm da interação da ADO com receptores P1 presentes na membrana plasmática de plaquetas. Controlando a concentração desta molécula no meio extracelular está a enzima adenosina desaminase (CD73), que está ancorada na membrana plasmática de plaquetas e desamina ADO em inosina na face extracelular. O objetivo desta pesquisa foi avaliar a atividade enzimática e expressão da CD73 em plaquetas de pacientes com anemia falciforme. **Métodos:** Amostras de plaquetas de indivíduos saudáveis (n = 15) e pacientes com anemia falciforme (n = 15) foram incubadas a 37°C, em sistema ideal para a atividade da CD73, por 60 minutos, e a degradação enzimática foi quantitativamente analisada por métodos espectrocolorimétricos. A expressão da CD73 foi realizada por meio de análise das plaquetas em citometria de fluxo. **Resultados:** A desaminação da ADO pela CD73 em pacientes controles e com AF apresentou, respectivamente, média de 8,720 (SEM: ± 1,02) e 14,030 (SEM: ± 2,10). Desse modo, pacientes com AF apresentaram aumento significativo na atividade enzimática da CD73 em soro. Já a expressão não apresentou diferença significativa da CD73 entre indivíduos saudáveis e pacientes com AF. **Discussão:** Hipoteticamente, o nucleosídeo ADO poderia apresentar efeitos benéficos na patogênese da AF, como a redução dos efeitos pró-coagulatórios e pró-adesivos. Entretanto plaquetas de pacientes com AF apresentaram maior capacidade de degradação de ADO do que as de pacientes saudáveis. Esse perfil encontrado na AF possivelmente é capaz de induzir os efeitos maléficos da patogênese da doença, já que reduz a permanência da ADO na membrana de plaquetas e, consequentemente, sua interação com os receptores P1. **Conclusão:** Concluímos que pacientes com AF apresentam alta atividade da CD73 em plaquetas, não apresentando nenhuma alteração na expressão desta enzima em sua membrana plasmática. Essa elevada atividade enzimática pode estar relacionada com os efeitos adesivos e coagulatórios encontrados na doença.

127. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Damasceno JA[a], Cunha CS[a], Lima GG[a], Soares TA[a], Silva RMLE[a], Scopacasa EC[a], Guedes CDM[b], Matias JO[b], Pires ARC[c]

[a] *Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), Volta Redonda, RJ, Brasil*
[b] *Hospital UNIMED, Volta Redonda, RJ, Brasil*
[c] *Fonte Medicina Diagnóstica, Niterói, RJ, Brasil*

Objetivo: Discutir e divulgar o quadro clínico pleomórfico da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN), a fim de que seus portadores possam ser diagnosticados precocemente e submetidos aos tratamentos disponíveis. **Material e métodos:** Análise retrospectiva de um caso de HPN em acompanhamento no Hospital Municipal do Retiro, em Volta Redonda (RJ). Para a revisão de literatura, foram levantados os mais recentes artigos sobre o tema nas bases de dados dos sites SciELO e PubMed-MEDLINE. **Resultados:** O caso relata um paciente do sexo masculino, de 30 anos, morador de Volta Redonda, que recebeu o diagnóstico de HPN mais de dois anos após o primeiro sintoma. De janeiro a novembro de 2013, o paciente procurou por várias vezes a emergência, por conta de episódios agudos de hematúria icterícia. Nas ocasiões, foram realizados hemograma, que mostrou anemia leve, e provas de coagulação, sempre normais. Em fevereiro de 2014, o paciente voltou a dar entrada na emergência; dessa vez, além de hematúria e icterícia, também apresentava dor abdominal de forte intensidade. Os exames de imagem revelaram a presença de trombose mesentérica e de veia porta. Foi então iniciado o uso de enoxaparina sódica e, posteriormente, varfarina sódica. Oito meses depois, mesmo em vigência de varfarina sódica (INR: 3,2), o paciente teve um novo episódio de trombose, dessa vez em artéria oftálmica. Em fevereiro de 2015, foi encaminhado ao serviço de Hematologia para investigação, onde foram realizados exames, entre eles biópsia de medula óssea, que mostrou aplasia, e citometria de fluxo de sangue periférico, que demonstrou a presença de clone HPN em hemácias, neutrófilos e monócitos. **Discussão:** A HPN é uma doença rara, cuja prevalência é de 15,9/milhão. Acomete geralmente adultos jovens, na faixa etária dos 30 anos e de ambos os sexos. Apresenta elevada morbimortalidade: 35% dos pacientes vão a óbito nos primeiros 5 anos de diagnóstico. Trata-se de uma doença clonal da célula-tronco hematopoética, que resulta na produção de células suscetíveis à lise pelo sistema complemento. O diagnóstico de HPN é um desafio clínico, uma vez que uma grande variedade de sinais e sintomas que podem estar presentes merecem destaque: anemia hemolítica adquirida com Coombs negativo, aplasia de medula óssea e presença de trombose em sítio atípico, com especial destaque para trombose hepática ou mesentérica. O padrão ouro para diagnóstico da HPN é a citometria de fluxo de sangue periférico.

128. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA EM GESTANTE: RELATO DE CASO

Cazeli AB[a], Marcondes SS[a], Pinasco GC[a,b], Bicalho EC[a], Bastos JMC[a], Rocha LC[a], Pinheiro PL[a]

[a] *Escola Superior de Ciências da Saúde da Santa Casa de Misericórdia de Vitória (EMESCAM), Vitória, ES, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil*

Introdução: Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma doença rara, adquirida, decorrente de mutação clonal de células-tronco hematopoiéticas. A incidência não é totalmente conhecida, por conta de sua raridade e dificuldade diagnóstica. A estimativa é de 1 a 5 casos a cada milhão de habitantes. Em gestante, não há conhecimento da prevalência da doença. Os indivíduos afetados têm hemólise intravascular, pois seus eritrócitos são mais suscetíveis ao ataque do sistema complemento. Além disso, diminuição da função renal e eventos trombóticos são comuns. HPN na gestante tem sido um desafio, por conta das significativas complicações nesse grupo, a citar eventos trombóticos, que podem acometer a placenta e prejudicar o desenvolvimento fetal. A mortalidade materna é de aproximadamente 20%. O eculizumabe – droga de escolha para tratamento – reduz hemólise e estabiliza os níveis de hemoglobina, diminuindo a necessidade de transfusão e promovendo melhora da qualidade de vida. **Objetivo:** Relatar um caso de HPN em gestante. **Material e métodos:** Revisão de prontuário e acompanhamento das consultas no ambulatório de Hematologia do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória. **Resultado e discussão:** Paciente, feminina, 38 anos, diagnóstico de HPN desde 2007. Iniciou tratamento com eculizumabe ao final de 2014. Engravidou em outubro de 2015 e descompensou, apresentando intensa hemólise, sendo necessário o aumento da dose de 900 mg para 1.200 mg e associação com sulfato ferroso, ácido fólico e enoxaparina. No início de 2016, a falta de medicação no serviço forçou reajuste para 600 mg. Apresentou-se, então, muito sintomática, com epigastralgia, hemoglobinúria e fadiga, necessitando de internação e administração de 2 unidades de concentrado de hemácias. Poucos dias após a alta hospitalar, fez uso da dose adequada da medicação, 1.200 mg, e estabilizou. Do início do tratamento com o eculizumabe até a 26ª semana de gestação, o manejo do caso baseou-se em

aspectos clínicos e no DHL, reticulócitos e Hb, assim comparados: início do tratamento, 1.111 U/L, 117.800/mm³ e 12,0 g/dL; 4ª semana de gestação, 354 U/L, 317.420/mm³ e 9,6 g/dL; após redução da dose, 664,0 U/L, 297.290/mm³ e 7,6 g/dL; e, ao final da 26ª semana de gestação, 207,0 U/L, 138.150/mm³ e 10,5 g/dL. O quadro se manteve sem variações significativas até a 31ª semana, quando foi necessário o atraso do medicamento por um dia, gerando piora do quadro clínico da paciente e exigindo hospitalização. Os dados laboratoriais da admissão: DHL 1.370 U/L, reticulócitos 1,5%, Hb 3,8 g/dL, ureia 96,9 mg/dL, creatinina 5,1 mg/dL. Por conta da gravidade, a gestação foi interrompida na 32ª semana. Não houve comprometimento do recém-nascido. A paciente, no entanto, precisou manter-se hospitalizada para resolução de quadro de insuficiência renal aguda, anemia e intensa hemólise, que foram revertidos por meio de hidratação endovenosa, transfusão de 10 concentrados de hemácias e eculizumab. Após dez dias, recebeu alta com os seguintes exames: DHL 472,6 U/L, Hb 8,1 g/dL, creatinina 2,7 mg/dL, ureia 25 mg/dL. A melhora do quadro foi gradual, e a paciente encontra-se estável, com os seguintes valores: DHL 370 U/L, reticulócitos 203.180/mm³, Hb 10 g/dL, ureia 37 mg/dL e creatinina 1,83 mg/dL. **Conclusão:** É uma doença rara e sem protocolos definidos para gestante, de modo que os exames laboratoriais e a sintomatologia norteiam a conduta. Destacamos a dificuldade na aquisição da medicação.

129. AVALIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO E METABOLISMO ENZIMÁTICO DA ADENOSINA EM SORO DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Cabral FL, Castilhos LG, Doleski PH, Bertoldo T, Mansoni AG, Leal DBR

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

A anemia falciforme (AF) é a forma mais prevalente de hemoglobinopatia, com maior gravidade clínica e hematológica, e está associada a um perfil pró-adesivo, pró-coagulante e pró-inflamatório. As purinas extracelulares, ao interagirem com receptores presentes na membrana plasmática de inúmeras células, podem desempenhar inúmeros efeitos fisiológicos. O nucleotídeo AMP não apresenta nenhuma função fisiológica, mas sua hidrólise pela enzima 5'-nucleotidase forma adenosina (ADO), um nucleosídeo com potente ação anti-inflamatória, vasoconstritora e inibidora da agregação plaquetária. Estes efeitos provêm da interação da ADO com receptores P1 presentes nas células da corrente sanguínea, como os leucócitos e plaquetas. Controlando a concentração desta molécula sinalizadora no meio extracelular está a enzima adenosina desaminase (ADA) sérica, que desamina ADO em inosina. **Objetivo:** O objetivo desta pesquisa foi avaliar a atividade enzimática da 5'-nucleotidase e ADA, assim como quantificar a concentração de AMP e ADO em soro de pacientes com anemia falciforme. **Métodos:** Amostras de soro de indivíduos saudáveis (n = 15) e pacientes com anemia falciforme (n = 15) foram incubadas a 37°C, em sistema ideal para a atividade da 5'-nucleotidase e ADA, por 50 minutos, e a degradação enzimática foi quantitativamente analisada por métodos espectrocolorimétricos. A concentração sérica de AMP e ADO foi avaliada utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). **Resultados:** A hidrólise para o nucleotídeo AMP em pacientes controles e com AF apresentou, respectivamente, média de 0,240 (EPM: ± 0,045) e 0,540 (EPM: ± 0,180) nmolPi/min/mg proteína. Já a desaminação da ADO pela enzima ADA em pacientes controles e com AF apresentou, respectivamente, média de 0,290 (EMP: ± 0,09) e 0,630 (EPM: ± 0,200). Os níveis de AMP e ADO não apresentaram nenhuma diferença significativa. Pacientes com AF apresentaram aumento significativo na atividade da 5'-nucleotidase e da enzima ADA em soro. **Discussão:** A atividade das enzimas 5'-nucleotidase e ADA está relacionada com a concentração de ADO na corrente sanguínea, que pode apresentar efeitos benéficos na patogênese da AF. Pacientes com AF apresentam elevada atividade da 5'-nucleotidase, que poderia formar ADO na corrente sanguínea; entretanto também apresentam elevada atividade da ADA, reduzindo os níveis de ADO extracelulares. A avaliação de purinas em soro reforça a hipótese, já que os níveis de AMP e ADO não estão alterados em pacientes com AF, possivelmente em consequência da degradação pelas enzimas em análise. **Conclusão:** Concluímos que pacientes com AF apresentam alta atividade de 5'-nucleotidase e ADA, porém nenhuma alteração na concentração de AMP e ADO foi avaliada. Altas concentrações de ADO poderiam auxiliar na patogênese da doença, no entanto é possível que a alta atividade das enzimas em análise contribua para sua degradação na corrente sanguínea.

130. ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO: TALASSEMIA MINOR E SOBRECARGA DE FERRO NO ABC PAULISTA

Maeji MR[a], Silva FMOE[a], Mauad VAQ[a], Borducchi DMM[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil*
[b] *Central Clinic, Santo André, SP, Brasil*

Introdução: As anemias talassêmicas são um grupo de doenças hematológicas, hereditárias, caracterizadas por uma deficiência genética na síntese de uma ou mais cadeias polipeptídicas da hemoglobina (cadeia alfa, cadeia beta ou ambas). Se, de um lado do espectro, as talassemias major causam condições altamente complexas, sendo a Alpha Major incompatível com a vida, do outro lado, pacientes com níveis de produção de cadeias de hemoglobina relativamente normais têm uma vida relativamente normal. No entanto, a anomalia leva a um aumento considerável do *turnover* eritroide e, por consequência, interroga-se seu efeito crônico sobre os níveis férricos e suas consequências em longo prazo. **Objetivos:** Relacionar os níveis férricos à talassemia minor de pacientes atendidos em serviço privado no Grande ABC. **Casuística e métodos:** Foram triados pacientes com CID de talassemia não especificada (56,9). A partir disso, foram selecionados os pacientes com valores de Hbs A2 maior ou igual a 3,5 (pacientes com beta-talassemia). Foram excluídos todos os pacientes com necessidade de suporte transfusional. Foram considerados patológicos níveis de ferritina superiores a 400 ng/mL para homens e 300 ng/mL para mulheres, mesmos níveis utilizados no estudo HIERS, maior estudo populacional sobre o tema. Ao todo, foram analisados 117 pacientes. A análise estatística foi realizada com o software Real Statistics© para Microsoft Excel. A prevalência em nosso grupo foi calculada e comparada por *odds ratio* com o observado nos estudos populacionais. **Resultados:** A análise resultou na observação de 76 pacientes do gênero feminino e 41 do masculino, com relação aproximada de 1,85:1, respectivamente. A média de idade ao diagnóstico foi de 34 anos, com desvio padrão de 17. Desses pacientes, 26 apresentaram hemocromatose (considerando os valores de referência de ferritina acima de 300 ng/mL para mulheres e acima de 400 ng/mL para homens), sendo 16 deles do gênero masculino e 10 do gênero feminino. A prevalência de sobrecarga de ferro, pelos critérios determinados, foi significativamente maior que o esperado pelos estudos populacionais (22,22% x 8,7% – *odds ratio* 2,96 IC 95% 1,27-6,89). **Conclusões:** Nossos resultados permitem inferir que pacientes com beta-talassemia intermédia e minor, mesmo sem necessidade transfusional, merecem ser investigados para hemocromatose.

131. HB SOROCABA [HBB:C.230C>G (P.ALA76GLY)] – UMA NOVA VARIANTE SILENCIOSA DA HEMOGLOBINA HUMANA

Pedroso GA[a], Jorge SE[a], Kimura EM[a], Ferreira AC[a], Albuquerque DM[b], Sonati MF[a]

[a] *Laboratório de Hemoglobinopatias, Departamento de Patologia Clínica, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Descrevemos, aqui, uma nova variante estrutural da hemoglobina (Hb) humana, que sofre substituição da alanina (Ala), da posição 76 da cadeia de globina β, por glicina (Gly). Denominada Hb Sorocaba por conta da cidade de origem de seu portador, foi detectada em uma criança brasileira de 10 anos de idade, de descendência africana e do sexo masculino, encaminhada ao Hospital de Clínicas da Unicamp com queixa de cefaleia persistente. Os índices hematimétricos determinados em contador eletrônico (XE5000, Sysmex, Japão) foram: GV = 4,34 x 10^6/mL, Hb = 11,9 g/dL, Hct = 33,9%, VCM = 78,1fL, HCM = 27,4 pg, RDW-CV = 12,5% e reticulócitos = 1,60%. Eletroforese de Hbs em acetato de celulose (pH alcalino) e em gel de ágar (pH ácido) não apontou anormalidades, enquanto a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) de troca catiônica (Variant II, BioRad, EUA) resultou em alargamento sutil na base do pico de eluição da Hb A, o que gerou a suspeita de coeluição com variante silenciosa. A suspeita foi evidenciada em HPLC de fase reversa (Alliance, Waters, EUA), que revelou a presença de cadeia β anômala. Testes de solubilidade, instabilidade em n-butanol e pesquisa de corpos de Heinz não indicaram alterações. A mutação no gene da globina β foi detectada a partir de sequenciamento direto do DNA genômico (ABI3500, Applied, EUA), extraído de leucócitos do sangue periférico (QIAamp DNA Blood, Qiagen, Alemanha). Assim, a mutação no códon 76 (GC T > GG T), em heterozigo-

se, foi detectada e confirmada por sequenciamento da fita oposta de DNA e análise familial, em que o pai do probando também é portador da mutação. Além disso, a deleção $-\alpha^{3.7}$, em heterozigose, foi detectada no paciente e em sua mãe, após investigação de talassemias α delecionais e não delecionais mais comuns por multiplex-gap-PCR, gap-PCR e análises com enzimas de restrição. Tal resultado explica as discretas microcitose e hipocromia encontradas em ambos. A avaliação de afinidade pelo O_2 e cooperatividade *heme-heme,* por meio da obtenção de curvas de dissociação e saturação pelo oxigênio em hemolisado contendo Hb Sorocaba (pH 7,4, 37°C), em equipamento *Hemox Analyzer* (TCS Scientific, EUA), apontou para tendência à redução de afinidade e diminuição da cooperatividade *heme-heme.* De nosso conhecimento, a substituição aqui detectada não havia sido previamente descrita. Somente há, na literatura, três outras variantes com substituição de β76Ala: Hb Harlequin (β76Ala > Val) e Hb J-Chicago (β76Ala > Asp), ambas clinicamente silenciosas, e Hb Calais (β76Ala > Pro), a única descrita como tendo redução de afinidade e cooperatividade *heme-heme,* aumento na formação de metHb, e que resulta em anemia crônica. Diferentemente da Hb Calais, a Hb Sorocaba se diferencia por sutil alteração, a troca Ala > Gly (ambos resíduos apolares, sem anéis alifáticos, como é o caso da β76Pro da Hb Calais). No entanto, essa substituição parece modificar o equilíbrio de afinidade da Hb. A importância dessa região proteica no equilíbrio funcional da Hb não está determinada. Portanto, estudos mais aprofundados de função da Hb Sorocaba deverão ser realizados para melhor caracterização da variante e de aspectos funcionais dessa região. **Financiamento:** Fapesp/CNPq.

132. AVALIAÇÃO DOS NUCLEOTÍDEOS ATP E ADP E A ATIVIDADE DA NTPDASE SÉRICA EM PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Manzoni AG, Castilhos LG, Doleski PH, Tencaten MV, Bremm JM, Leal DBR

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

Objetivo: A anemia falciforme (AF) é a forma mais prevalente de hemoglobinopatia, com maior gravidade clínica e hematológica, e está associada a um estado inflamatório sistêmico e crônico, além de alterações vasculares. Os nucleotídeos extracelulares ATP e ADP são moléculas sinalizadoras que modulam a resposta imunológica. Essa modulação ocorre por interação com os receptores P2X e P2Y presentes na membrana de leucócitos, plaquetas e células endoteliais, exercendo funções como ativação leucocitária, secreação de citocinas pró-inflamatórias, vasodilatação e aumento na agregação plaquetária. Regulando a concentração dessas moléculas sinalizadoras no meio extracelular está a NTPDase, enzima solúvel no plasma responsável pela hidrólise do ATP e ADP, formando AMP. Logo, o objetivo deste estudo foi avaliar a atividade enzimática da NTPDase e quantificar a concentração de ATP e ADP em soro de pacientes com anemia falciforme. **Métodos:** Amostras de soro de indivíduos saudáveis (n = 15) e pacientes com anemia falciforme (n = 15) foram incubadas a 37°C, em sistema ideal para a atividade da NTPDase, por 50 minutos, e a hidrólise dos nucleotídeos foi quantitativamente analisada a partir do método espectrocolorimétrico com reagente Verde de Malaquita. A concentração sérica de nucleotídeos foi avaliada utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). **Resultados:** A hidrólise para o nucleotídeo ATP e ADP apresentou, respectivamente, média de 1,440 (SEM: ± 0,145) e 1,340 (SEM: ± 0,180) nmolPi/min/mg proteína para os indivíduos saudáveis. Já para os pacientes foi encontrada média de 4,171 (SEM: ± 0,256) e 3,109 (SEM: ± 0,109) nmolPi/min/mg proteína. Os níveis extracelulares de nucleotídeos não apresentaram nenhuma diferença significativa, enquanto a atividade da NTPDase apresentou-se elevada em pacientes com AF. **Discussão:** Altas concentrações de ATP e ADP podem agravar a patogênese da anemia falciforme; desta maneira, é possível que a alta atividade hidrolítica da NTPDase para os nucleotídeos ATP e ADP esteja relacionada com o controle da concentração destes nucleotídeos na corrente sanguínea. Assim, a alta atividade enzimática resulta nos níveis normais de ATP e ADP encontrados na corrente sanguínea de pacientes com AF. **Conclusão:** Concluímos, com os resultados obtidos, que podemos relacionar o processo inflamatório presente em pacientes com anemia falciforme com um aumento da hidrólise de ATP e ADP pela NTPDase sérica, demonstrando uma tentativa do organismo de controlar os níveis desses nucleotídeos no meio extracelular e, assim, evitar funções clássicas, como a ativação pró-inflamatória e a exacerbação da agregação plaquetária.

133. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ENZIMÁTICA E EXPRESSÃO DA CD39 EM PLAQUETAS DE PACIENTES COM ANEMIA FALCIFORME

Bremm JM, Castilho LG, Doleski PH, Cabral FL, Manzoni AG, Leal DBR

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

Objetivo: A anemia falciforme (AF) é a forma mais prevalente de hemoglobinopatia, com maior gravidade clínica e hematológica, e está associada a um estado inflamatório crônico, com alterações adesivas e coagulatórias em plaquetas. Os nucleotídeos extracelulares ATP e ADP são moléculas sinalizadoras que modulam a resposta imunológica. Esta modulação ocorre por interação com os receptores P2X e P2Y, presentes na membrana de plaquetas, exercendo funções como ativação de celular, secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumento na agregação plaquetária. Controlando a concentração dessas moléculas sinalizadoras no meio extracelular está a CD39, enzima ancorada na membrana plasmática de plaquetas, responsável pela hidrólise de ATP e ADP na face extracelular. O objetivo deste estudo foi avaliar o envolvimento da CD39 nas plaquetas de pacientes com anemia por meio de sua expressão e atividade enzimática. **Métodos:** Plaquetas de indivíduos saudáveis (n = 15) e pacientes com anemia falciforme (n = 15) foram incubadas a 37°C, em sistema ideal para a atividade da CD39, por 60 minutos, e a hidrólise dos nucleotídeos foi quantitativamente analisada a partir do método espectrocolorimétrico com reagente Verde de Malaquita. A expressão da CD39 foi realizada por análise em citometria de fluxo. **Resultados:** A hidrólise para o nucleotídeo ATP e ADP apresentou, respectivamente, média de 7,840 (SEM: ± 0,853) e 4,340 (SEM: ± 0,980) nmolPi/min/mg proteína para os indivíduos saudáveis. Já para os pacientes, foi encontrada média de 11,100 (SEM: ± 0,956) e 7,759 (SEM: ± 0,709) nmolPi/min/mg proteína. Plaquetas dos pacientes com anemia falciforme apresentaram diminuição na expressão da CD39 quando comparadas com plaquetas de indivíduos controles ($p < 0,01$). **Discussão:** Os nucleotídeos ATP e ADP podem interagir com receptores na membrana de plaquetas e induzir efeitos já conhecidos da anemia falciforme, como o perfil pró-agregante. Desta maneira, é possível que a alta atividade hidrolítica da NTPDase para os nucleotídeos ATP e ADP esteja relacionada com o controle da concentração destes nucleotídeos na face extracelular das plaquetas. No entanto, a baixa expressão da CD39 em pacientes com AF pode ser considerada como um mau prógnostico da doença, já que baixas expressões desta enzima ancorada podem expor as plaquetas a maior interação com os nucleotídeos ATP e ADP. **Conclusão:** Concluímos que pacientes com AF apresentam plaquetas com alta atividade enzimática da CD39, possivelmente a fim de tentar reduzir a interação com os nucleotídeos ATP e ADP que induzem um estado pró-adesivo e pró-coagulante. No entanto, é possível que a baixa expressão da CD39, mesmo que com elevada atividade enzimática, predisponha as plaquetas destes pacientes a maior interação com ATP e ADP, induzindo os efeitos da patogênese da AF.

134. AVALIAÇÃO DA BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA NA ANEMIA APLÁSTICA ADQUIRIDA EM CRIANÇAS E ADULTOS: ANÁLISE DE 123 CASOS

Marchesi RF, Velloso EDRP, Garanito MP, Siqueira SAC, Neto RSA, Zerbini MCN

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: A anemia aplástica (AA) é caracterizada pela presença de citopenias periféricas e medula óssea hipocelular com substituição do tecido hematopoético por tecido adiposo. É entidade rara, com dois picos de incidência: adultos jovens e após os 50 anos, ocorrendo geralmente de maneira adquirida e idiopática. O diagnóstico da anemia aplástica adquirida (AAA) pode se confundir com o das síndromes mielodisplásicas (SMD) hipocelulares, particularmente com a citopenia refratária da infância (CRI). O diagnóstico dessas entidades se baseia particularmente em diagnósticos morfológicos, complementados por dados citogenéticos e moleculares. Este trabalho objetiva estudar, do ponto de vista morfológico e imuno-histoquímico, biópsias de medula óssea (BMOs) de portadores de AAA pré-tratamento e comparar estes achados em grupo pediátrico (GP) (< 19 anos) e grupo de adultos (GA), enfatizando achados "displásticos". **Material e método:** Foram resgatadas BMOs de 123 pacientes (42 do grupo pediátrico e 81 do grupo de adulto) portadores de AAA, não submetidos a tratamentos imunossupressores previamente, com diagnóstico e seguimento clínico realizados no Instituto da Criança ou no Serviço de Hematologia do

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todas as biópsias foram submetidas à avaliação morfológica (hematoxilina, eosina e reticulina) e imunofenotípica, pela técnica de imuno-histoquímica (mieloperoxidase, glicoforina A, fator VIII, CD34, CD117 e ki-67), por dois patologistas. Foram analisados celularidade, distribuição irregular do tecido hematopoiético, distúrbio da maturação da série granulocítica, distúrbio arquitetural da série eritrocítica e megacariocítica, percentual de células CD34-positivas, reticulogênese e índice proliferativo ao Ki-67. A comparação entre os grupos foi feita pelo teste estatístico exato de Fisher, e a correlação entre Ki-67 e celularidade, pelo teste não paramétrico rho de Spearman. **Resultados:** A mediana da celularidade nas 123 BMOs foi de 10 (GP: 10, GA: 10). Foram observados distribuição irregular do tecido hematopoético em 63 casos (GP: 17, GA: 46), distúrbio de maturação da série granulocítica em 4 casos (GP: 2, GA: 2), distúrbio arquitetural da série eritrocítica em 15 casos (GP: 5, GA: 10), atipias citológicas da série eritrocítica (caracterizadas por, pelo menos, dois dos seguintes: agrupamentos de mais de 20 células nucleadas, formas jovens e mitoses) em 37 casos (GP: 11, GA: 26), displasia da série megacariocítica em 18 casos (GP: 6, GA: 12), e reticulogênese grau 1 ou maior em 5 casos (GP: 2, GA: 3). A mediana do índice de proliferação celular ao ki-67 (%) foi de 30 (GP: 15, GA: 30). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em relação à incidência desses achados. Observou-se correlação positiva entre celularidade e ki-67. **Discussão:** O estudo detalhado das biópsias de medula óssea é necessário para diagnóstico de AAA, e os nossos achados sugerem sobreposição entre AAA e SMD tanto na criança como no adulto, devendo seu significado ser melhor elucidado por meio de seguimento clínico e estudo de marcadores genéticos associados a neoplasias mieloides.

135. ESTUDO DAS HEMOGLOBINOPATIAS DE SÍNTESE NA REGIÃO METROPOLITANA DE MANAUS, AMAZONAS

Brito RS[a], Souza TS[b], Ferreira NS[b], Carneiro JS[a], Oliveira MAA[b], Bacha TJ[c], Leal RS[d], Goncalves MS[e], Neto JPM[b]

[a] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Centro de Instrução de Guerra na Selva (CIGS), Manaus, AM, Brasil*
[d] *Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[e] *Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil*

As hemoglobinopatias são desordens hereditárias da molécula de hemoglobina, com prevalência mundial elevada, podendo ser divididas em dois grupos: estruturais e de síntese. As hemoglobinopatias de síntese ou síndromes talassêmicas são caracterizadas pela deficiência ou ausência na síntese de cadeias da globina, sendo classificadas de acordo com o gene da globina afetado. A alfa-talassemia é a mais comum desordem de síntese da hemoglobina. A causa mais comum da alfa-talassemia é a deleção de 3,7 kb, com frequência rara da deleção de 4,2 kb. O objetivo do estudo foi analisar a frequência de deleções alfa em indivíduos da cidade de Manaus (AM). Amostras de sangue periférico de um total de 562 indivíduos foram analisadas. A caracterização molecular das deleções alfas foi realizada pela técnica multiplex-PCR utilizando-se *primers* específicos. Foram investigados, até o momento, 562 indivíduos com idade entre 18 e 42 anos e média de 25,3 (± 11,06) anos, sendo 75,98% do sexo masculino. A caracterização da alfa-talassemia foi realizada nos 562 indivíduos, apresentando 503 (89,50%) portadores de genes alfa normais e 59 (10,50%) portadores, sendo 47 (8,36%) heterozigotos e 10 (1,78%) homozigotos para alfa-talassemia, dois com deleção de 3,7 Kb e dois (0,36%) portadores da deleção 4,2 Kb. A análise das características hematológicas entre os indivíduos com genes alfa normais e os portadores de alfa-talassemia 3,7 Kb demonstrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Dessa maneira, as diferenças encontradas nos dados hematológicos sugerem que a presença da alfa-talassemia contribuiu para a redução significativa, não apenas dos índices hematimétricos, mas também dos valores hematológicos. Assim, o presente estudo confirmou a presença elevada de hemoglobinopatias de síntese em nosso meio. Além disso, a identificação dessas alterações possibilita o diagnóstico seguro e o tratamento adequado dos seus portadores, podendo contribuir com dados inéditos e de grande relevância para a compreensão da diversidade dessas doenças genéticas. Diante do conjunto de resultados encontrados, não há dúvidas sobre a necessidade de implantação de um programa de triagem neonatal em nosso estado, visando à identificação precoce, não apenas de hemoglobinas variantes, mas também de talassemias, buscando colaborar para a orientação dos familiares e instituição de aconselhamento genético, a fim de proporcionar uma qualidade de vida melhor aos portadores dessas alterações. O diagnóstico e o tratamento precoces contribuem para a melhora da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes e, nesse contexto, o aconselhamento genético é fundamental para um melhor acompanhamento para evitar possíveis complicações clínicas futuras. Estudos envolvendo hemoglobinopatias têm enorme importância científica, e sua aplicação deve ser conhecida em toda prática clínica, por ter impacto social evidente e relevante.

136. DUPLA HETEROZIGOSE PARA HEMOGLOBINOPATIAS (A1SHA2): RELATO DE CASO

Tófano VC, Toscan DCO

Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil

Introdução: O traço falciforme e o traço alfa-talassêmico são condições genéticas relativamente raras na população. O traço falciforme – heterozigose para o gene da hemoglobina S – constitui uma condição em que o indivíduo herda de um dos pais o gene para a hemoglobina A e, do outro, o gene para a hemoglobina S. Esse último gene tem uma ampla distribuição nos vários continentes, sendo mais elevada nos países da África Equatorial, Arábia Saudita, Índia, Israel, Turquia, Grécia e Itália. No Brasil, a frequência do traço falciforme varia de 2% a 8%. Os portadores do traço falciforme são geralmente assintomáticos, não possuem alterações quantitativas de série vermelha (hemoglobina, VCM etc.) e a sobrevida das hemácias é normal. Há apenas a presença da hemoglobina S em heterozigose com a hemoglobina A (Hb AS), sendo a concentração de Hb A maior do que a de Hb S. A alfa-talassemia constitui um grupo de doenças hereditárias causadas pela deficiência de síntese de uma ou mais cadeias alfa da hemoglobina. O traço, por assim dizer, é quando essa deleção ocorre de um a dois genes. Pode ser assintomático ou apresentar anemia (Hb geralmente entre 11,0 e 13,0 g/dL), hemácias hipocrômicas e microcíticas (VCM entre 75 e 80 fL), anisopoiquilocitose discreta e presença de Hb Bart's (5% a 10%) ao nascimento. Estima-se que, na população brasileira, a prevalência seja de 1% a 3%. **Objetivo:** Relatar um caso de dupla heterozigose (A1SHA2). **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 48 anos. Encaminhada à Hematologia em consequência de anemia hipocrômica microcítica não corrigida com ferro quelato. Referia apenas leve cansaço inespecífico no momento da consulta. Fluxo menstrual regular, mas intenso. Exame físico: descorada em pele e mucosas 1+/4+. Hemograma: eritrócitos 4,2 milhões/mm^3; Hb = 9,4 g/dL; ht = 29,8%; VCM = 70,95 fL; HCM = 22,3 pg; CHbCM = 31,5%; leucócitos = 5.800 (0/0/0/0/55/02/01/37/0/5); plaquetas 336.000/mm^3; rdw: 19,7% (anisocitose); ferritina = 7,61 ng/mL. Instituído tratamento para ferrodeficiência com ferro oral. Realizada eletroforese de Hb: Hb A1 = 63,3%; HbA2 = 2,4%; HbF = 1,3%; HbS = 32,3%. NaCl positivo e solubilidade positiva HbH = 0,7%. Laudo: A1SHA2. Iniciado tratamento com ferro oral para ferrodeficiência, provavelmente secundária às perdas menstruais. Paciente permanece em seguimento ambulatorial. **Discussão:** Tanto o traço alfa-talassêmico como o falciforme são relativamente raros na população mundial, porém, considerando a vasta miscigenação no Brasil, essas prevalências podem aumentar. Sabe-se, por exemplo, que em indivíduos afrodescendentes a prevalência do traço alfa-talassêmico pode atingir 25%. Embora a maioria dos pacientes não apresente complicações relacionadas aos traços de hemoglobinopatias, faz-se necessário o aconselhamento genético familiar. **Conclusão:** Frente ao caso, enfatiza-se a importância da realização da triagem neonatal para a detecção de hemoglobinopatias, promovendo assim o aconselhamento genético familiar precoce.

137. HAPLOTYPES S AND C AND ALPHA THALASSEMIA (DELETION 3.7KB) IN SICKLE CELLS DISEASE PATIENTS FROM BRAZILIAN AMAZON

Carneiro JS[a], Tezza LC[a], Bacha TJ[b], Oliveira MAA[c], Albuquerque SRL[a], Goncalves MS[d], Melo PRS[e], Cerqueira BAV[f], Neto JPM[f]

[a] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brazil*
[b] *Centro de Instrução de Guerra na Selva (CIGS), Manaus, AM, Brazil*
[c] *Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil*
[d] *Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brazil*
[e] *Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Santa Cruz, BA, Brazil*
[f] *Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, BA, Brazil*

The β^C and β^C haplotypes and alpha thalassemia 3.7 Kb were identified in conjunction with hematological and biochemical profiles of patients with sickle cell anemia or sickle cell disease (SCD) and double heterozygous (SC) treated at the Hospital Foundation of Hematology of Amazonas (HEMOAM) in Manaus (AM), Brazil. The study included 139 SCD and 11 SC patients. Hematologic and biochemical analyzes were performed in an automated equipment. The haplotypes β^S and β^C were identified by PCR-RFLP technique and alpha thalassemia 3.7 Kb by ASO-PCR. Of the total of patients, 42.3% were males and 57.7% were females. The mean age was 19, 10 years for SCD and 25.85 for SC. The mean fetal hemoglobin was 11.27% for SCD and 7.86% for SC. Anemia in SCD patients was more severe than SC, and hemolysis was twice as strong. The frequency distribution of the most common haplotypes found for the SCD genotype was 52.5% CAR/CAR, 23.7% CAR/Ben, and 18.1% Ben/Ben. The authors also found 2.8% CAR/Sen, 1.7% Ben/Sen, and 1.1% CAR/Cam; in turn, for SC, the distribution was 35.3% CAR-HPI, 17.6% CAR-HPII 5.9% CAR-HpIII, 29.4% Ben-HPI, and 11.8% Ben-HPII. The genotypes of thalassemia 3.7 Kb in Sickle cell anemia patients (SS) were 13.7% heterozygous and 2.8% homozygous, while all SC were normal. The results demonstrated, for the first time, the distribution of haplotypes β^S and β^C and thalassemia deletion 3.7 Kb in a population with sickle cell disease in the Occidental Brazilian Amazon.

138. INFECÇÃO RECORRENTE DE PELE EM PACIENTE COM HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA EM USO DE ECULIZUMABE: RELATO DE CASO

Oliveira EP, Pimenta FCF, Tavares NAC, Souza RS, Oliveira IG

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma anemia hemolítica crônica, rara, com incidência de 1,3 novo caso por um milhão de habitantes por ano. Está associada a trombose e pancitopenia, apresentando-se também com neutropenia, infecções recorrentes e trombofilia. Por sua raridade e efeito clínico grave, esse artigo tem como finalidade relatar o primeiro caso diagnosticado de HPN na Paraíba em uso de eculizumabe (Soliris®). **Material e métodos:** O prontuário do paciente foi analisado, assim como uma pesquisa na literatura científica na base de dados PubMed também foi realizada para corroborar o tema descrito. **Resultados:** O paciente, homem, 47 anos, pardo, apresentava como queixa principal uma astenia há 10 anos. Relatou que, após uma pneumonia, iniciaram os sintomas de astenia, colúria, hematúria macroscópica e anemia. Foi sugerida a hipótese de HPN e, ao serem realizados o teste de Ham e a citometria de fluxo, ambos foram positivos para HPN clássica. Assim, foi iniciado o esquema padrão com o eculizumabe. O paciente passou por várias internações hospitalares motivadas por erisipela em membros, com USG Doppler arterial e venoso não sugestivas para trombofilias. Em suas internações hospitalares, as taxas de hemoglobina variaram entre 4,3 e 11,3 g/dL, os leucócitos entre 1.000 e 4.500/mm^3, e houve aumento da desidrogenase lática e bilirrubina indireta. Na última internação, causada por nova erisipela em membros inferiores, o paciente evoluiu com dor torácica e abdominal, taquidispneia, febre alta, neuropatia óptica isquêmica anterior, choque séptico e parada cardiorrespiratório não reversível, com óbito aos 52 anos de idade. **Discussão:** A HPN do tipo clássica apresenta como característica as infecções recorrentes, que ocorrem em 40% de todos os pacientes, sendo a segunda causa de morte. O paciente relatado tinha história de internações por conta da erisipela em membros, manifestação que é favorecida pela pancitopenia e trombofilia desenvolvida na HPN, apesar da USG não evidenciar trombose. Contudo, o paciente desenvolveu neuropatia óptica isquêmica anterior, por provável causa trombótica. As tromboses são as mais temidas e frequentes complicações da HPN e têm alta incidência, com 29% a 44% dos pacientes desenvolvendo algum evento tromboembólico durante o curso da doença e, entre esses, 40% a 70% podem evoluir para o óbito. Os principais sítios de acometimento são as veias esplênica, hepática, mesentérica e cava inferior. Apesar de ser rara, a veia central da retina também pode ser um foco de trombose. O tratamento de eleição é feito com o eculizumabe, um anticorpo $IgG_{2/4\kappa}$ monoclonal humanizado recombinante que se liga ao complemento C5. O efeito esperado é a interrupção da hemólise intravascular e, por conseguinte, diminuição da necessidade de hemotransfusão e do risco trombótico e melhora da qualidade de vida do indivíduo. Apesar do paciente ter feito o correto tratamento com o eculizumabe, ele realizou várias transfusões sanguíneas por conta de hemoglobina abaixo de 5 g/dL, DHL com valores de 12.080 U/L, reticulócitos de 16,5% e bilirrubina indireta acima de 5 mg/dL. **Conclusão:** Portanto, é questionado o devido efeito da medicação para este caso. Apesar de estudos terem mostrado os benefícios do eculizumabe no tratamento da HPN, o paciente evoluiu com episódios de hemólise, trombose, pancitopenia e infecções recorrentes, com óbito por sepse.

139. TROMBOCITOPENIA ISOLADA NO DIAGNÓSTICO DE HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: RELATO DE CASO

Oliveira GE[a], Tatibana GKI[a], Pinatto AAZ[b], Maldaner MSL[b], Gênova AS[a], Nishimoto AR[b], Bressa RC[a], Bressa JAN[a]

[a] *Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, SP, Brasil*
[b] *Hospital Regional de Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil*

Introdução: Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma anemia hemolítica crônica adquirida rara, de curso clínico extremamente variável. Pela grande variedade de sintomas observados ao longo de seu curso, já foi chamada de "o grande imitador". A tríade anemia hemolítica, pancitopenia e trombose faz da HPN uma síndrome clínica única, que deixou de ser encarada como simples anemia hemolítica adquirida para ser considerada um defeito mutacional clonal da célula-tronco hematopoética (CTH). **Material e métodos:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso, com revisão bibliográfica em bancos de dados (Cochrane, PubMed). **Resultados:** Paciente masculino, 43 anos, tabagista e etilista crônico, chega ao PS em outubro de 2015 com sangramento gengival, petéquias úmidas em orofaringe e difusas no corpo. Sem hematúria ou queixas urinárias. Hb 12,6 g/dL; VCM 98,1 fL; plaquetas 19 K/uL; leucócitos 5.290, neutrófilos 3.000; DHL 426; bilirrubina indireta 0,5 mg/dL; reticulócitos corrigidos 1,4%; coagulograma normal. Iniciada prednisona 1 mg/kg, pensando em púrpura trombocitopênica imunológica (PTI). Em novembro de 2015, retorna com hemiplegia esquerda e suspeita de acidente vascular cerebral. Angioressonância magnética de crânio: obstrução do fluxo sanguíneo na artéria cerebral media à direita, associada a processo isquêmico na região de núcleos da base e centro sensorial à direita. Novo hemograma com Hb 12 g/dL; VCM 103,8 fL; plaquetas 29 K/uL; leucócitos 5.400, neutrófilos 3.800. Feita imunofenotipagem de sangue periférico, que concluiu clone HPN, mostrando 1% das hemácias com perda total da expressão de CD59. **Discussão:** A HPN apresenta-se frequentemente com infecções recorrentes, neutropenia e trombocitopenia, e surge em associação com outras doenças hematológicas, especialmente com síndromes de falência medular, como anemia aplásica e síndrome mielodisplásica. O espectro de falência de medula óssea é variado, e comumente se manifesta como plaquetopenia ou neutropenia, mas nos casos extremos pode se manifestar como franca anemia aplástica grave. Enquanto alguns pacientes mantêm um clone pequeno e são oligossintomáticos, outros progridem rapidamente para falência medular ou sofrem episódios tromboembólicos cujo impacto no prognóstico é geralmente desastroso. Observa-se tromboembolismo como evento inicial na HPN em apenas 5% dos casos. No entanto, pacientes com tromboses sem causa aparente, em sítios pouco usuais, ou associados a citopenias e/ou hemólise devem ser avaliados sempre. **Conclusão:** A neutropenia e/ou trombocitopenia presentes nos casos de HPN geralmente são acompanhados de contagem de reticulócitos aumentada. O estudo reporta interesse, pois trata de paciente sem quadro hemolítico relevante ao diagnóstico inicial, cujos sintomas hemorrágicos mimetizavam outras patologias hematológicas. Isso desperta necessidade de atenção maior para quadros de citopenias isoladas em atendimento clínico antes de evento trombótico.

140. INCIDÊNCIA DE DISTÚRBIOS OSTEOMUSCULARES E SUA RELAÇÃO COM AS ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA EM INDIVÍDUOS PORTADORES DE ANEMIA FALCIFORME E DOENÇA FALCIFORME

Galvão F[a], Zanoni CT[a], Ricciardi JBS[a], Barbieri LB[b], Saad STO[a]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu, SP, Brasil*

Objetivos: Comparar a incidência e o impacto, nas atividades de vida diária (AVDs), dos distúrbios osteomusculares (DiOs) em pacientes atendidos pelo Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas portadores

de anemia falciforme (AF) e de outras hemoglobinopatias (OH) caracterizadas pela presença de hemoglobina S. **Material e métodos:** Participaram deste estudo 101 pacientes portadores de doença falciforme (DF), 33 do sexo masculino (32,7%) e 68 do sexo feminino (67,3%), com idade média de 41,96 (± 11,66) anos. Desses, 70 (69,4%) eram portadores de AF (grupo AF) e 31 (30,6%) tinham OH (grupo OH), dos quais 24 (23,8%) apresentavam hemoglobinopatia SC (HbSC), 6 (5,9%) hemoglobinopatia S beta-talassemia (HbSβ) e 1 (0,9%) traço falciforme (TF). Todos responderam ao Questionário Nórdico de Sintomas Osteomusculares (QNSO), com a ocorrência de sintomas nas regiões anatômicas, intensidade de sintomas e impedimento para realizar AVD nos últimos 12 meses. **Resultados:** Na comparação das incidências de DiOs causados pela dor, o grupo AF apresentou como regiões mais afetadas: região superior das costas, afetando 38 pacientes (54,3%), região inferior das costas, 37 pacientes (52,9%), além do quadril e coxa, afetando 36 pacientes (51,4%). No grupo OH, as regiões que apresentaram maiores incidências de DiO foram: quadril e coxa, com 13 pacientes (41,9%), sendo 9 HbSC (29,0%), 3 HbSβ (9,7%) e 1 TF (3,2%); tornozelo e pé, com 12 pacientes (38,7%), sendo 10 HbSC (32,3%), 1 HbSβ (3,2%) e 1 TF (3,2%); região superior das costas, com 14 pacientes (45,1%), sendo 9 HbSC (29%), 4 HbSβ (12,9%) e 1 TF (3,2%); região inferior das costas, com 13 pacientes (41,9%), sendo 9 HbSC (29%), 3 HbSβ (9,7%) e 1 TF (3,2%). Quanto à incidência de DiOs relacionados ao comprometimento das AVDs, no grupo AF as regiões do cotovelo (78,9%), tornozelo e pé (71,4%), quadril e coxa (69,4%) foram mais afetadas. Para o grupo OH, as regiões de maior incidência relacionadas à dificuldade na realização das AVDs foram: quadril e coxa (84,6%), joelho (81,8%), tornozelo e pé (71,4%). Para quadril e coxa, 77,8% dos pacientes com HbSC, 66,7% dos pacientes com HbSβ e o paciente com TF que apresentavam o DiO nessa região também relataram comprometimento das AVDs. Para o joelho, 87,5% dos pacientes com HbSC, 100% dos pacientes com HbSβ e o paciente com TF que apresentavam o DiO nessa região também relataram comprometimento das AVDs. Para o tornozelo e pé, 66,7% dos pacientes com HbSC e 11,1% dos pacientes com HbSβ que apresentavam o DiO nessa região também relataram comprometimento das AVDs. **Discussão:** Os resultados demonstraram que ambos os grupos sofrem das manifestações causadas pelos DiOs, principalmente na região de quadril e coxa. A queixa maior nessas regiões pode estar associada ao fato dos grupos AF e OH, este com predomínio de HbSC, serem mais propensos a apresentarem osteonecrose de quadril. Quanto à análise dos resultados da incidência de DiOs comprometendo as AVDs, sugere-se que essas articulações afetadas têm grande importância na realização de movimentos básicos, principalmente em relação à locomoção, impactando nas AVDs em ambos os grupos. **Conclusão:** Algumas regiões são mais acometidas, independentemente do grupo, em função da dor, com consequentes limitações das AVDs, fazendo-se necessário um programa de prevenção dos DiOs pela equipe multidisciplinar.

141. RECQ HELICASES ARE DOWNREGULATED IN TELOMERE-MEDIATED DISEASES AND ASSOCIATED WITH ABNORMAL HEMATOLOGICAL COUNTS

Silva JPL[a,b], Pereira-Martins DA[b], Gutierrez-Rodrigues F[a,c], Donaires FS[a,b], Alves-Paiva RM[a,c], Calado RT[a,c]

[a] *Departamento de Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil*

The RecQ helicases are guardians of the genome, playing essential roles in DNA replication, recombination, repair, and telomere maintenance. Five members of RecQ family are identified in mammalian cells: RECQL1, BLM, WRN, RECQL4, and RECQL5. Mutations in three human RecQ family members (*BLM*, *WRN*, and *RecQL4*) are linked to genetic disorders characterized by genomic instability, cancer predisposition, and premature aging. RecQ helicases, especially BLM and WRN, are known to be involved in telomere maintenance, allowing telomeric DNA replication by resolving the telomeric structures (G-quadruplex and D-loop/T-loop), which would otherwise stall or block replication forks. Although the influence of deregulated telomere-related genes is well known in telomeropathies, the roles of RecQ helicases in disease development is still unclear. The authors assessed the gene expression levels of human RecQ helicases in patients with telomeropathies and evaluated its relationship with telomere length (TL) and mutational status. The transcriptional expression profile of RecQ helicases was measured by reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-qPCR) in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) of patients with telomeropathies (displaying either normal or short telomeres; n = 27) and healthy donors (normal telomeres; n = 20). Telomere length was measured in nucleated blood cells by flow-FISH. Mutational screening of telomere biology genes (*TINF2*, *DKC1*, *TERT*, and *TERC*) was performed by direct Sanger sequencing. Furthermore, the authors assessed whether RecQ helicases expression could be associated with abnormal hematological counts in patients with telomeropathies. A downregulation of *BLM* ($p < 0.01$), *WRN* ($p = 0.01$), *RECQL1* ($p = 0.01$), *RECQL4* ($p = 0.02$), and *RECQ5* ($p = 0.02$) was observed in patients in comparison with healthy subjects. Patients were further divided into two groups: (1) short or very short telomeres (n = 18), and (2) normal telomeres but with mutations in telomere-biology genes (n = 9). Only *BLM* ($p < 0.01$) was significant downregulated in patients with short telomeres when RecQ genes expression were compared to patients with normal telomeres, suggesting a critical role of these enzymes in telomere dysfunction. The lower expression of *BLM* in patients was associated with reduced hematological cell counts: red blood cells ($p = 0.01$), hemoglobin ($p \leq 0.001$), and hematocrit ($p = 0.02$). The present findings suggest that telomere length may mediate *BLM* expression in patients with telomeropathies; its expression was correlated to their clinical features. **Funding:** Center for Cell-based Therapy, São Paulo Research Foundation (FAPESP) and CNPq (142151/2015-7).

142. PAROXYSMAL NOCTURNAL HEMOGLOBINURIA: CLINICAL FEATURES AND OUTCOME IN 128 PATIENTS FOLLOWED -UP IN A SINGLE CENTER

Gualandro SFM[a], Zanichelli MA[b], Brandão AAGS[b], Moromizato DMT[b], Suganuma LM[b], Fonseca GHH[b], Rocha V[a]

[a] *Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*

Background: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare, acquired, clonal disorder of the hematopoietic stem cell characterized by intravascular hemolytic anemia, thrombotic phenomena, and bone marrow failure. It is caused by a somatic mutation in the phosphatidylinositol glycan class A (PIG-A) X-linked gene, responsible for a deficiency in GPI-anchored proteins (GPI-AP). The lack of GPI-AP complement regulatory proteins (CD55 and CD59) leads to the main manifestations of the disease. **Aim:** To describe the clinical features at diagnosis and outcome of PNH patients followed-up at a single center. **Methods:** Demographic, clinical, hematological and biochemical data were collected from August 1984 to May 2016. The diagnosis of PNH was made or confirmed by flow cytometry. **Results**: 892 patients were tested for PNH by flow cytometry; 146 had PNH clone. Of these, 128 (66 female) had complete records and were included in this study. The median age at diagnosis was 29 years (12-72 years). Ninety-four patients (74%) had previous diagnosis of aplastic anemia; four (3%), MDS; and 30 (23%), classic PNH. The most common symptom at diagnosis was fatigue, present in 110/128 patients (86%); 64/128 (50%) had bleeding and/or hemorrhagic suffusions; 34/128 (27%) fever/infection; 23/128 (18%), hemoglobinuria; 18/128 (14%), jaundice; 13/128 (10%), abdominal pain; eight (6%), thrombosis; and four (3%), renal failure. Median hemoglobin level at diagnosis was 7.8 g/dL (2.6-14.0 g/dL), median neutrophils and platelets counts were 1,000/mm^3 (100-8,400/mm^3) and 23,000/mm^3 (1,000-494,000/mm^3), respectively. Of the 128 patients, 54 (42%) had LDH > at least 1.5 times the upper limit of the normal range, and 50 (39%) had PNH clone > 50% in granulocytes. During follow-up, 23/128 (18%) patients had thrombosis, 33/128 (26%) hemoglobinuria, and 15/128 (12%) renal failure. Classic PNH patients received support treatment and primary prophylactic anticoagulation when indicated. Of the 59 patients with with PNH clone > 50%, 16 (27%) received primary prophylactic anticoagulation; nonetheless, three patients (19%) developed thrombosis. Four patients with classic PNH were treated with eculizumab; 28/83 (34%) with AA/PNH underwent bone marrow transplantation, and the others (n = 55) were given immunosupression. After immunosupressive treatment, 15/55 (27%) developed large PNH clones (> 50%) in a median period of 3.4 years (2 to 11 years), behaving as classic PNH. One

patient with classic PNH had spontaneous remission. Seven patients with classic PNH died. Causes of death were thrombosis (two patients), infection (three), trauma (one), and unknown (one). **Discussion and conclusion:** The present results were similar to those reported, except for the occurrence of abdominal pain, which was lower in the present series (10%). It is relevant to emphasize the importance of repetitive measures of PNH clone, considering the rate of alterations during follow-up. As eculizumab was not available for all patients in this center, patients with PNH clone above 50% were prophylactically anticoagulated, which reduced but did not avoid new thromboembolic events.

143. ASSOCIAÇÃO ENTRE DEFERASIROX, FALÊNCIA HEPÁTICA E ÓBITO EM PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME HOMOZIGOTO PARA O POLIMORFISMO -1774DELG DO GENE ABCC2, QUE CODIFICA A PROTEÍNA DE RESISTÊNCIA A MÚLTIPLAS DROGAS 2 (MRP2)

Braga CCB, Benites BD, Albuquerque DM, Prax MCA, Costa FF, Saad STO, Gilli SCO

Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: Transfusões de sangue regulares podem resultar em hemocromatose, com danos a diversos órgãos. O deferasirox apresenta boa eficácia como terapia quelante de ferro, no entanto, alterações nos parâmetros hepáticos podem ocorrer, bem como complicações mais graves, apesar de raras, como insuficiência hepática. A proteína de resistência a múltiplas drogas 2 (MRP2) é um membro da família de proteínas de membrana *ATP-binding cassette (ABC) transporter*, codificada pelo gene ABCC2, e é expressa na região canalicular dos hepatócitos. MRP2 atua no transporte biliar de vários compostos endógenos e muitas drogas, incluindo o deferasirox. Assim, polimorfismos genéticos relacionados com o gene ABCC2, que codifica a proteína MRP2, podem influenciar a suscetibilidade individual à hepatotoxicidade relacionada com deferasirox. **Métodos:** Duas variantes genéticas funcionais do gene ABCC2, rs369192412 (-1774delG) e rs717620 (-24C > T), foram pesquisadas, por meio da técnica de sequenciamento gênico, em 31 amostras de DNA genômico de pacientes com sobrecarga de ferro, em uso atual ou prévio de deferasirox. Os resultados do sequenciamento foram comparados aos dados clínicos relacionados à presença ou ausência da hepatotoxicidade durante o uso da droga. **Resultados:** Em uma média de 239 (14-983) dias após o início do tratamento com o deferasirox, 9 (29%) pacientes apresentaram hepatotoxicidade baseada no aumento de AST e/ou ALT de 5 vezes o limite máximo do valor de referência, ou um aumento da bilirrubina total de 3 vezes o limite máximo do valor de referência. Dos 9 pacientes com hepatotoxicidade, apenas 2 (22,2%) tinham o polimorfismo -24C > T em um único alelo, e os 7 (77,8%) pacientes restantes não o apresentaram (OR = 0,77, 95% CI = 0,06 a 5,91, p = 1). Apesar de não haver associação entre o polimorfismo -1774delG e hepatotoxicidade (OR = inferior, 95% CI = 0,06 a inferior, p = 0,29), esse polimorfismo estava presente em homozigose em apenas 1 paciente com anemia falciforme que, coincidentemente, apresentou hepatite fulminante e evoluiu a óbito, tendo sido descartadas outras causas de toxicidade hepática, e apesar de todo tratamento instituído. **Discussão:** Nosso estudo não mostrou correlação entre os polimorfismos do gene ABCC2 (-24C > T, -1774delG) e hepatotoxicidade ao deferasirox, porém o polimorfismo rs369192412 (-1774delG) estava presente em homozigose no único paciente que foi a óbito em consequência de hepatite fulminante secundária à droga. **Conclusão:** Esse dado pode indicar uma possível influência da presença do polimorfismo rs369192412 (-1774delG) na gravidade da lesão hepática secundária ao deferasirox, identificando pacientes com risco aumentado de desenvolvimento dessa reação adversa.

144. EXCELENT OPTION THERAPY OF BONE MARROW FAILURE IN FANCONI ANEMIA PATIENTS WITHOUT FULL MATCH DONNOR

Ribeiro LL, Nichele S, Loth G, Bitencourt MA, Benini FM, Petterle R, Pilonetto D, Pasquini R, Bonfim C

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

The main cause of morbidity and mortality of FA patients is bone marrow failure (BMF), which usually arises in the first decade of life and progresses to transfusion dependence and severe neutropenia. Androgen treatment has been recommended for FA patients with BMF for whom there is no acceptable hematopoietic stem cell transplant donor. Oxymetholone and danazol are frequently used in these patients. The data on 67 FA patients who received oxymetholone or danazol for the treatment of their BMF was retrospectively analyzed. The starting dose was approximately 1 mg/kg for oxymetholone and 2-4 mg/kg for danazol. The hematological parameters at the initiation of treatment were hemoglobin (Hb) < 8 g/dL and/or thrombocytes < 30,000/µL. Patients were diagnosed between January 2005 and January 2016. The median age was 10.5 years (2.9 to 40). Gender distribution was 39 males and 27 females. The median duration of treatment was 18 months (3 to 95). Fifty-three patients (79%) showed hematological response and became transfusion independence at a median of 3 months after beginning oxymetholone (2 to 9) and 5 months after danazol (4 to 7). Two adult patients treated with danazol achieved total hematological response with 2.5 mg/kg. Seven patients were stable after tapering and stopping androgen, with a median follow-up of 4 years (6m-8.5ys). Fourteen patients did not respond to treatment (21%). Eleven patients received an HSCT and seven are alive and well. Three patients were not transplanted; two are alive but transfusion-dependent and one patient died from CNS bleeding. All patients developed a variable degree of virilization, which was more evident with oxymetholone therapy. Older age at starting therapy was related to less virilization. **Conclusion**: This study included the largest number of FA patients treated with androgen to date. Androgen is an effective and well-tolerated treatment option for FA patients who develop BMF, and 79% of them are transfusion-free after 3-5 months. This response may give physicians time to search for better donors.

145. ANEMIA APLÁSTICA ASSOCIADA À INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA SECUNDÁRIA À INFECÇÃO POR EPSTEIN-BARR VÍRUS: RELATO DE CASO

Correa JR, Lima LCM, Bezerra CHO, Felini CG, Araujo MCDS, Almeida GCR, Almeida EB

Hospital Regional do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brasil

Introdução: Anemia aplástica (AA) adquirida é uma doença grave e rara, caracterizada por insuficiência da hematopoiese da medula óssea, causando pancitopenia periférica. As causas são idiopáticas, porém a hepatite é considerada um fator de risco para desenvolvimento de AA associada a hepatite (AAH). A AAH é uma síndrome que se desenvolve após quadro de insuficiência hepática aguda secundária que pode estar relacionada com infecções virais como o Esptein-Barr. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com diagnóstico de hepatopatia, com evolução para AA. **Relato de caso:** A.R.A.G, 26 anos, sexo masculino. Internou-se no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul em 2 de abril de 2016 com icterícia persistente por 30 dias, dor abdominal, náuseas e inapetência. Procurou assistência médica, com diagnóstico de hepatite sem alterações na ultrassonografia. Negou etilismo e tabagismo. Exames: Hb 14,6 g/dL, Ht 40,8%, leucócitos 5.530/mm^3, linfócitos 21%, plaquetas 226.000/mm^3, bilirrubinas totais 30,3 mg/dL, bilirrubina direta 25,5 mg/dL, bilirrubina indireta 6,8 mg/dL, TGO 1.308 U/L, TGP 1.125 U/L e g-GT 365 U/L. Realizou colecistectomia em 11 de maio de 2016 em consequência de litíase biliar e investigação negativa para hepatites virais (A, B, C, E), CMV, HIV, hepatite autoimune (FAN, antimúsculo liso, anti -KML1), deficiência de α-antitripsina e anticorpos autoimunes. Soropositivo para IgG EBV e IgG herpes vírus. Em biópsia de fígado, apresentou cirrose hepática. Não houve progressão da hepatopatia, porém em 13 de maio de 2016, apresentou plaquetopenia e evoluiu para pancitopenia após 10 dias. Biópsia medular com acentuada hipocelularidade (5% de células hematopoiéticas), relevando anemia aplástica. Transferido para CTI por conta de piora clínica-laboratorial e dispneia em 24 de junho de 2016. Após melhora do perfil hepático e do quadro clínico, retornou ao setor de Oncologia. **Discussão:** A anemia aplástica associada à insuficiência hepática aguda pode ocorrer até três meses após o quadro hepático, sendo mais comum no primeiro mês e no sexo masculino, corroborando dados descritos na literatura. A fisiopatologia não está bem esclarecida, porém investiga-se que sejam estímulos imunogênicos causados pela infecção viral e mediados por linfócitos T. **Conclusão:** Apesar de infecções por Epstein-Barr raramente evoluírem para insuficiência hepática aguda secundária, este é um fator que deve ser considerado no desenvolvimento da anemia aplástica.

146. PRECISÃO DA CONTAGEM DE PLAQUETAS ANALISADAS PELOS MÉTODOS DE FLUORESCÊNCIA E IMPEDÂNCIA ELÉTRICA EM PACIENTES COM MICROCITOSE

Takihi IY, Mourad SC, Chauffaille ML, Sandes AF, Goncalves MV

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A contagem automatizada de plaquetas é rotineiramente realizada por impedância, método que utiliza focagem hidrodinâmica e análise de histograma unidimensional para contagem de partículas com base no seu tamanho. No entanto, valores podem ficar falsamente aumentados nos casos de microcitose, pois o sistema pode não distinguir hemácias menores de plaquetas. Esses casos são sinalizados por alertas do equipamento, em parâmetros como histograma das plaquetas, para checagem por outro método. O novo método de fluorescência, baseado em corante fluorescente (oxazina), cora as organelas plaquetárias sem marcação eritrocitária e pode oferecer contagem mais fidedigna. **Objetivo:** Comparar a contagem plaquetária por fluorescência e impedância elétrica em amostras com microcitose. **Método:** Cem casos consecutivos de pacientes com microcitose (VCM < 80fL) foram avaliados. As contagens de plaquetas foram testadas utilizando ambos os métodos no equipamento Sysmex-XN 9000. Os resultados foram comparados por teste *t* de Student ou Mann-Whitney quando aplicável, com significância em $p < 0,05$. **Resultados:** A mediana da hemoglobina dos casos foi 11,65 g/dL (variação: 6,9-16,3); VCM de 64,2 fL (53,1-79,9); RDW de 18,5% (14,5-32,7); leucócitos com mediana de 6.400/mm^3 (3.030-16.220). As contagens de plaquetas estimadas pelo método de impedância foram, em média, 17,5% mais elevadas do que o estimado por fluorescência (média, respectivamente: 249.500/mm^3 x 203.000/mm^3, $p < 0,0001$). Em 5 casos com valores de plaquetas na faixa de normalidade por impedância, a contagem por fluorescência resultou em valores inferiores ao intervalo de referência (< 150.000; mínimo = 135.000), e 2% que apresentavam valores superiores ao intervalo de referência retornaram à faixa de normalidade. No entanto, casos com índice de plaquetas imaturas aumentado (IPF > 6,8%; n = 54) apresentaram menor variação média na contagem (14,2%) do que aqueles com IPF normal (n = 46; média de variação = 21,3%; $p = 0,02$); em 5 casos com IPF aumentado, houve a inversão de resultados, com plaquetas mais elevadas na fluorescência (bias médio = -15,5%; IPF médio = 16,7). O volume médio plaquetário não foi calculado por interferência da microcitose. Além disso, 50 pacientes apresentavam índice de Green e King < 64, sugerindo tratar-se de pacientes talassêmicos (Tal). Este grupo apresentou maior variação entre impedância e fluorescência que os demais pacientes (Tal x Demais: 20,8% x 13,4%; $p = 0,026$). **Conclusão:** O método de impedância superestimou significativamente a contagem de plaquetas em amostras de sangue microcíticas, em comparação com o método de fluorescência. A presença de IPF elevado, que em geral cursa com plaquetas de tamanho aumentado, em parte corrige a diferença, provavelmente por aumentar a sobreposição do histograma entre hemácias e plaquetas.

147. ANEMIA DISERITROPOIÉTICA CONGÊNITA TIPO II EM ASSOCIAÇÃO COM LINFOMA DE HODGKIN: RELATO DE CASO

Souza LL[a], Pontes ICM[a], Teixiera MMP[a], Teixeira MMP[a], Lima ARM[b], Benevides TCL[a], Targueta GMF[a], Botelho LFB[a]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Centro Paraibano de Oncologia (CPO), João Pessoa, PB, Brasil*

As anemias diseritropoiéticas congênitas (CDAs) são doenças raras e de prevalência desconhecida, caracterizadas por graus variados de displasia da série vermelha. As alterações morfológicas em medula óssea são bem características. Dividem-se em vários subtipos, sendo o tipo II o mais comum. **Objetivos:** Descrever um caso clínico de paciente com diagnóstico de CDA tipo II e linfoma de Hodgkin associado. **Materiais e métodos:** Retirada de dados a partir do prontuário e documentação fotográfica do mielograma. **Resultados:** Paciente, sexo feminino, 25 anos, em acompanhamento por anemia hemolítica autoimune diagnosticada 2 anos antes. Mesmo em uso de corticoterapia em dose alta (1 mg/kg de prednisona), não apresentava melhora em níveis hematimétricos. Negava hemotransfusão prévia. Leucograma e número de plaquetas normais. Durante avaliação complementar, apresentava ferritina sérica e lactato desidrogenase láctica elevadas, mas com taxa de reticulócitos normal. Teste de Coombs direto e pesquisa de clone HPN negativos. Foi realizada punção medular, que revelou vários eritroblastos multinucleados de tamanho normal, com percentual acima de 30% do total. Paralelamente, apresentava perda de peso e febre de origem obscura, com detecção de massa mediastinal em radiografia de tórax, cuja biópsia revelou linfoma de Hodgkin. A mesma foi encaminhada para serviço terciário de Onco-Hematologia e segue em acompanhamento. **Discussão:** A CDA é doença rara, que cursa com níveis variados de anemia, sobrecarga de ferro e esplenomegalia. O tipo II é o mais comum, e o achado de eritroblastos multinucleados é bem característico, seja em medula óssea ou sangue periférico. Pode cursar com provas de hemólise alteradas e, muitas vezes, positividade para o teste de Ham. A literatura é escassa sobre o tema, mas sugere que possa haver associação entre CDA tipo II e diversas doenças, entre elas linfomas; no entanto, não se sabe ao certo se é coincidência ou predisposição. O tratamento é de suporte. Visto que a paciente não teve sintomas até os 23 anos de idade, os autores acreditam que o linfoma descompensou a anemia de base e teve seu diagnóstico retardado em consequência do uso de corticoides pela paciente. **Conclusão:** CDA é doença rara, mas deve ser considerada quando, na investigação de anemias, o mielograma mostrar as alterações displásicas características nos eritroblastos. O diagnóstico correto é fundamental para uma boa condução do caso.

148. TRADUÇÃO E CONFIABILIDADE INTERAVALIADOR E TESTE-RETESTE DA VERSÃO PORTUGUÊS-BRASIL DA CHILDRENS HOSPITAL OAKLAND HIP EVALUATION SCALE (CHOHES) EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME

Zanoni CT[a], Pereira ND[b], Freitas NRB[c], Pessoa MS[c], Galvão F[a], Saad STO[a]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Universidade Federal de São Carlos (UFSCAR), São Carlos, SP, Brasil*
[c] *Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio (CEUNSP), Itu, SP, Brasil*

Objetivos: Traduzir para o português do Brasil a Children's Hospital Oakland Evaluation Scale (CHOHES), escala específica e única para avaliar a função dos quadris em pacientes com doença falciforme (DF), medindo a confiabilidade interavaliador e teste-reteste, a fim de disponibilizar um novo instrumento de avaliação para profissionais de saúde brasileiros. **Material e métodos:** Os itens da escala foram traduzidos para a língua portuguesa por um primeiro tradutor (T1), com língua materna portuguesa e fluência na língua inglesa, gerando a versão 1. A versão 1 foi retrotraduzida por um fisioterapeuta fluente em ambas as línguas, tradutor 2 (T2), que desconhecia a versão original da escala, gerando a versão 2. Esta última foi enviada à autoria principal, que verificou não haver qualquer tipo de incompatibilidade com a versão original. Foi obtido consentimento, e a versão tornou-se definitiva para avaliação da confiabilidade interavaliador e teste-reteste, sem necessidade de substituições e/ou modificações. A CHOHES foi aplicada por 2 avaliadores que não conversaram entre si sobre o entendimento ou forma de aplicação, tendo acesso apenas às informações contidas no artigo original. Aplicou-se a escala uma vez pelo avaliador 1 (A1) e, após quinze dias, ela foi reaplicada pelo A1 (confiabilidade teste-reteste). O avaliador 2 (A2) aplicou-a após um intervalo de 15 a 20 dias da última aplicação de A1 (confiabilidade interavaliador). Trata-se de uma escala de 0 a 100 pontos para cada quadril, com 27 itens subdivididos em três categorias: dor, função e exame físico. Participaram do estudo pacientes com diagnóstico de DF do Ambulatório de Hemoglobinopatias do Hemocentro da Unicamp. O Coeficiente de Correlação Intraclasse (CCI), com intervalo de confiança (IC) de 95%, foi calculado para avaliar a confiabilidade interavaliador e teste-reteste para as pontuações nos 27 itens individualizados da CHOHES, assim como para a pontuação geral. Os valores adotados para teste de confiabilidade do CCI basearam-se na classificação de Fleiss et al. (Res Synth Methods, 2011). **Resultados:** Participaram do estudo 18 indivíduos, com média de idade de 49 ± 11,9 anos, diagnosticados com DF: 55,5% portadores de anemia falciforme (SS), 38,8% de hemoglobinopatia SC e 5,5% de S beta-talassemia. Os resultados mostraram que, quando considerada a pontuação geral de cada quadril, o valor de CCI teste-reteste para o quadril direito (QD) foi de 0,95 (0,89-0,98), e para o quadril esquerdo (QE), de 0,96 (0,91-0,98). Considerando todas as tarefas (escore total), a pontuação foi de 0,96 (0,90-0,98). Os valores de CCI teste-reteste variaram entre 0,76-1 para 18 dos 27 itens (excelente) e 0,53-0,75 para 9 itens (moderado). Quando considerada a pontuação geral de cada quadril, o valor de CCI interavaliador foi de 0,94 (0,86-0,98) para ambos os quadris. Considerando ainda todas as tarefas (escore total), a pontuação foi de 0,94

(0,86-0,98). Os valores de CCI interavaliador variaram entre 0,48-0,75 em 18 dos 27 itens da escala (moderado), e os demais 9 itens entre 0,77-1 (excelente). **Discussão:** Em geral, os resultados apresentaram CCI similar aos encontrados na versão original. **Conclusão:** A versão brasileira da CHOHES pode ser utilizada para avaliar a função clínica em pacientes com DF, favorecendo resultados uniformes, padronizados e reprodutíveis.

149. NECROSE DE MEDULA ÓSSEA EM PACIENTE COM DOENÇA FALCIFORME APÓS DENGUE: RELATO DE CASO

Rayol SAMMC, Santos FFCD, Farias MC, Fonseca GHH, Junior WFS, Neffá PP, Brandão A, Suganuma L, Teixeira LLC

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Necrose de medula óssea é um evento grave, associado a doenças medulares primárias e secundárias. Expressa-se com pancitopenia, além de, no caso de doentes falciformes, embolia gordurosa, diagnosticada na maioria das vezes em necrópsia. A principal hemoglobinopatia associada à necrose de medula óssea é a hemoglobinopatia SC (HbSC), já havendo descrição de associação entre infecções virais e este evento, porém sem relato prévio, do nosso conhecimento, de associação com dengue. **Objetivo:** Relatar caso de paciente portador de HbSC com necrose de medula óssea após quadro confirmado de dengue. **Relato de caso:** Homem, 24 anos, portador de HbSC, com história apenas de crises álgicas leves na infância, sem relato de síndrome torácica aguda ou necrose óssea prévia. Em maio de 2016, procurou atendimento em pronto socorro por conta de quadro gripal, tendo colhido IgG e IgM para dengue, ambas positivas. Apresentava palidez intensa associada à astenia, sendo percebido, ao hemograma, quadro de pancitopenia: hemoglobina 5,9 g/dL, leucócitos de 2.700/mm^3 com 243 neutrófilos, plaquetas de 20.000/mm^3. Recebeu 3 concentrados de hemácias (CH) e 7 concentrados de plaquetas randômicas. Teve o sangue periférico (SP) analisado por hematologista do serviço de origem, sendo encaminhado ao HCFMUSP com suspeita de leucemia mieloide aguda, pelo achado de blastos. Em nosso serviço, encontramos apenas eritroblastos típicos em SP. Apresentava apenas anemia sintomática, além de queixa de tosse seca há 2 semanas. O aspirado de medula óssea foi seco, porém à biópsia de medula óssea havia necrose. Sorologia e PCR para dengue, ambas positivas. Sorologias para chikungunya e zika negativas. Lavado broncoalveolar, com achado de hemossiderócitos, sem detecção de microrganismos à cultura; pesquisa de BK e fungos, incluindo criptococo, negativas, e ausência de células adiposas. Apresentava, à tomografia de tórax, infiltrado em vidro fosco poupando periferia, atribuído à hemorragia alveolar pela dengue. Paciente recebeu terapia de suporte, incluindo transfusões de CHs e antibioticoterapia, até que fosse descartada infecção pulmonar. Como intercorrência, apresentou reação transfusional hemolítica tardia, com pesquisa de MMA positiva. Teve boa recuperação clínica após 4 semanas, recebendo alta em boas condições clínicas para acompanhamento ambulatorial. **Discussão:** Infecções virais apresentam evolução potencialmente mais grave em doentes falciformes, especialmente nos com HbSC. O caso em questão flagrou o evento de necrose medular óssea em indivíduo com HbSC com infecção recente documentada pelo vírus da dengue. Trata-se de um fator precipitante dessa complicação rara, ainda não descrito, provavelmente subdiagnosticado. Ainda não há terapia específica de escolha bem definida. O paciente em questão apresentou bom desfecho graças ao acompanhamento intra-hospitalar e vigilância quanto a possíveis complicações, tais como anemia sintomática, infecções secundárias, síndrome torácica aguda e embolia gordurosa. **Conclusão:** Tendo em vista a gravidade da necrose de medula óssea, alta prevalência de dengue no Brasil e necessidade de atendimento em centro terciário até a recuperação, é imperativo considerar este diagnóstico e buscá-lo ativamente, frente a apresentações graves das intercorrências falciformes cursando com citopenias ou dor óssea extrema em vigência de quadro compatível com essa arbovirose.

150. APLASIA MEDULAR DESENCADEADA PELA GRAVIDEZ E REFRATÁRIA APÓS O DESFECHO DA GESTAÇÃO: RELATO DE CASO

Campos DB[a], Morais MMM[a], Holanda AKG[a], Nunes JC[a], Gomes BN[a], Santos JLVLD[b], Gusmão BM[c]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivos: Este trabalho visa a discorrer sobre um caso de aplasia medular associado à gestação, avaliando como se deu este processo e as implicações do quadro sobre este período. **Material e métodos:** O trabalho foi elaborado mediante acompanhamento obstétrico e hematológico da paciente, bem como análise de resultados de exames. **Resultados:** M.S.L., 29 anos, natural de Bayeux (PB) e procedente de Aroeiras (PB), casada, auxiliar de saúde bucal, gestante pela terceira vez, no curso da 20ª semana de gestação, encaminhada da Obstetrícia do Instituto Cândida Vargas em maio de 2015 por conta de um quadro de bicitopenia. O hemograma solicitado inicialmente revelou os seguintes resultados: eritrócitos 2,78 milhões/mm^3; hemoglobina 9,83 g/dL; hematócrito 30%; VCM 108 µ^3; HCM 35 pg; CHCM 32%; leucócitos 3.800/mm^3; plaquetas 98.000/mm^3. O seguimento da paciente continuou pelos meses seguintes, verificando-se piora do quadro hematológico, entretanto a paciente manteve-se sem outras alterações clínicas. As sorologias para CMV, HIV, HTLV, hepatites A, B e C, vírus herpes 1 e 2, Chagas e parvovírus foram negativas, e EBV apresentou IgM *borderline*. Seguiu-se internamento, com administração de imunoglobulina e concentrado de hemácias, além de prednisona 40 mg, vitamina B12 e ácido fólico, sem regressão. A gestação evoluiu sem intercorrências, sob suporte hemoterápico até a 38ª semana, sendo a paciente submetida a parto cesáreo sob anestesia geral. Após o período puerperal, foram confirmados diagnóstico de aplasia medular mediante biópsia de medula óssea, investigação negativa para hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e também exclusão da anemia de Fanconi. Realizado tratamento com globulina anti-timocítica e ciclosporina, já que a tipagem HLA realizada nas três irmãs não foi compatível para a realização do transplante de medula óssea. Obteve boa resposta ao tratamento, apresentando hemoglobina de 12 g/dL; leucometria de 6.500/mm^3, e plaquetometria de 180.000/mm^3. **Discussão:** A aplasia de medula óssea ou anemia aplástica é um distúrbio na hematopoese caracterizado por acentuada queda nos níveis de eritrócitos, granulócitos e megacariócitos, gerando uma pancitopenia. É mais comum em adultos jovens (15 a 30 anos) e idosos (acima de 60 anos), acometendo igualmente homens e mulheres. Pode ser congênita, a exemplo da anemia de Fanconi, ou adquirida, além de poder ser desencadeada pela gravidez. Nestes casos, geralmente há resolução espontânea do quadro, o qual pode ser recorrente em novas gestações. O diagnóstico é dado pela pancitopenia e pelo exame histopatológico da medula óssea, com hipocelularidade e infiltração gordurosa, sem evidência de doença mieloproliferativa ou transformação maligna das células. O tratamento de escolha para pacientes abaixo de 50 anos é o transplante de medula óssea, sendo a única modalidade terapêutica curativa. Para pacientes que não encontram doadores histocompatíveis, como nesse caso, optou-se pelo tratamento com globulina antitimocítica e ciclosporina, cuja taxa de sucesso é em torno de 50%. **Conclusão:** A aplasia medular gerada pela gravidez é uma condição de alta mortalidade para a mãe e para o concepto; por isso faz-se necessário o conhecimento desta relação de causalidade entre os eventos fisiológico e patológico, a fim de manejar os casos da melhor maneira, garantindo boas chances de sobrevida materna e fetal.

151. PARN MONOALLELIC MUTATIONS IN PATIENTS WITH APLASTIC ANEMIA

Pinto ALS[a,b], Borges G[a,b], Gutierrez-Rodrigues F[a,b], Alves-Paiva RM[a,b], Donaires FS[a,b], Santana BA[a,b], Loth G[c], Bonfim CMS[c], Calado RT[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Centro de Terapia Celular (CTC), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Serviço de Transplante de Medula Óssea (STMO), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil*

Telomere dysfunction was first associated with bone marrow failure (BMF) in patients with aplastic anemia; its etiologic role was inferred from the discovery of *DKC1* mutations in patients with X-linked dyskeratosis congenita (DC). Further studies revealed telomere dysfunction to play a part in a variety of diseases, including other forms of BMF, such as aplastic anemia (AA), acute leukemia, pulmonary fibrosis, and cirrhosis. Since then, novel mutations in telomere biology genes (*TERC*, *TERT*, *NOP10*, *NHP2*, *TINF2*, *WRAP53*, *CTC1*, *RTEL1*, *ACD*, and *PARN*) have been described in patients with BMF. Poly(A)-specific ribonuclease (*PARN*) is an exonuclease that regulates expression of a large number of genes by deadenylation activity, controlling mRNA stability and the post-transcriptional maturation of the telomerase RNA component (TERC). Recently, biallelic mutations in *PARN* gene were associated with DC. In this study, AA patients with telomeres below the 10th percentile with age-matched controls were screened for mu-

tations in *PARN*. Mutations in *TERT*, *TERC*, *DKC1*, *TINF2*, and *RTEL1* were previously excluded. Telomere length (TL) was measured in nucleated blood cells by flow-FISH and/or Southern blotting, and mutational screening was performed on genomic DNA by Sanger sequencing. Two novel *PARN* heterozygous mutations were identified in two unrelated patients. The first patient had short telomeres (6.5 kb; < 10th percentile) and carried the A278V variant, which led to a substitution of a conserved alanine residue to a valine at position 278 (c. 983 C>T) in the nuclease domain 2 (ND2) region of the gene. Mutations in this domain were reported to decrease basal deadenylation activity, essential for TERC stability. The second patient had very short telomeres (6 kb; < 1st percentile) and carried the Y552H variant (c.1804 T>C), located at the RNA recognition motif (RRM) of *PARN*. Recent studies showed that mutations in ND2 and RRM domains affect the post-transcriptional maturation of TERC and decrease the expression of several key regulators of telomere metabolism. These are two rare cases of AA cases caused by *PARN* mutations. This study highlights the importance of TL measurement and genetic screening of patients with BMF as tool for the differential diagnosis of telomere diseases. The identification of a genetic defect in AA may influence treatment decisions and is essential to genetic counseling prior to bone marrow transplant, which is the only effective treatment of severe telomeropathies.

152. ANÁLISE DE MUTAÇÃO DO GENE PIG-A EM PACIENTES COM HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

Yamakawa PE[a], Freitas FP[b], Bettoni F[b], Pereira AD[b], Rodrigues CA[a]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma entidade rara, de amplo espectro clínico, com manifestações decorrentes de hemólise intravascular, predisposição a eventos trombóticos e associação com insuficiência medular, sendo frequente a presença de clone HPN em pacientes com anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas. A fisiopatogenia da doença envolve mutação adquirida no gene PIG-A, sendo descrita na literatura uma grande variedade de mutações. **Objetivos:** Descrever o perfil de mutação do gene PIG-A em pacientes com HPN clássica e pacientes com clone HPN. **Materiais e métodos:** Realizamos sequenciamento do gene PIG-A por PCR em 31 pacientes com presença de clone HPN detectado por citometria de fluxo. **Resultados:** Investigamos 31 pacientes, 17 homens e 14 mulheres, com idade entre 19 e 72 anos, sendo 19 pacientes com HPN clássica, 2 pacientes com HPN associada a anemia aplásica e 10 pacientes com anemia aplásica e presença de pequeno clone HPN. Detectamos 21 mutações somáticas no gene PIG-A em 18 de 31 pacientes. Essas mutações foram constituídas de 10 simples substituições de base, levando a mutações *missense*; 9 deleções de base causando mutações *frameshift*, e 2 mutações *splice-site*. Três pacientes apresentaram duas mutações simultâneas. Detectamos 15 mutações novas e 6 mutações já descritas previamente em literatura: deleção GTACT em éxon 2 em 2 pacientes, substituição de base C para T em éxon 2, causando substituição de arginina para triptofano em 3 pacientes, e mutação 5'*splice-site* em íntron 4 em 1 paciente. As manifestações clínicas, tais como necessidade transfusional, eventos tromboembólicos e gravidade de citopenias, foram variadas e sem correlação com tipo de mutação. **Discussão:** Mais de 148 mutações do gene PIG-A foram descritas anteriormente nos Estados Unidos, Europa e Ásia. Há poucos estudos realizados no Brasil até o momento. Descrevemos 21 mutações em nosso estudo, ocorrendo em toda a região do PIG-A, sem *hot spot* evidente. A maioria das descrições de estudos realizados não mostram *hot spot* mutacional, exceto estudo de Mortazavi e colaboradores, que descreveram 15 pacientes com anemia aplásica e clone HPN com a mesma deleção GTACT em éxon 2. Não houve correlação entre as mutações encontradas e as manifestações clínicas, provavelmente em consequência da heterogeneidade dos resultados e da ausência de *hot spot*. **Conclusão:** As mutações somáticas nos pacientes variaram em tipo e local de distribuição, com predomínio de pequenas deleções e simples substituições de bases. Uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos nas mutações do gene PIG-A requer outros estudos, com maior número de pacientes.

153. HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA: RELATO DE CASO

Francelin PR, Paschoalin PN, Ganacini PR, Lemos BC, Ferreira CJ

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Introdução: Hemoglobinúria paroxística noturna é uma desordem clonal da célula progenitora hemotapoética que pode se manifestar com anemia hemolítica, falência medular e tromboses. Origina-se a partir de uma mutação adquirida no gene PIG-A, localizado no cromossomo X presente nessas células. O produto do gene PIG-A é utilizado para a biossíntese de glicofosfatidilinositol (GPI), um glicolipídio que ancora dezenas de proteínas e/ou glicoproteínas do plasma na membrana celular. Consequentemente, o clone HPN apresenta diminuição ou ausência de proteínas de ancoragem (GPI). Duas dessas proteínas, CD55 e CD59, são proteínas reguladoras do complemento, e a ausência dessas proteínas leva à ativação do complemento com hemólise crônica em eritrócitos GPI-deficientes, assim como à ativação de plaquetas e leucócitos, ativação de vias inflamatórias, inflamação endotelial e da membrana basal. **Objetivo:** Nosso objetivo é relatar um caso de hemoglobinúria paroxística noturna. **Relato de caso:** Feminino, 36 anos, previamente hígida, com plaquetopenia desde início de 2015. Em agosto, evoluiu com pancitopenia associada à astenia, mialgia e epistaxe. Não apresentou perda ponderal, febre e sudorese. Detectado déficit de vitamina B12 e iniciada reposição oral de citoneurim. Após 3 meses, B12 sérica já com nível normal, paciente persistiu com pancitopenia. Realizado ultrassom de abdome total, sem hepatoesplenomegalia. Encaminhada ao nosso serviço para investigação e diagnóstico diferencial de pancitopenia. Em fevereiro de 2016, apresentou anemia macrocítica/hipercrômica, leucopenia e plaquetopenia. Associado ao hemograma, foram idendificados reticulocitose, aumento de bilirrubina indireta e desidrogenase lática, Coombs direto negativo, fator reumatoide normal e FAN não reagente, indicando hemólise não imune. Sorologias para hepatite B e C negativas. Função hepática normal. Nesse momento, foi indicada investigação medular. O mielograma mostrou normocelularidade com dispoiese em todos os setores (> 10% setor granulocítico). A biópsia descartou aplasia de medula e infiltração neoplásica, embora tenha vindo com hipocelularidade leve para a idade (40%). Realizado cariótipo, que resultou normal (46,XX[20]). Paciente persistiu com pancitopenia e desidrogenase lática aumentada. Após excluído o diagnóstico de anemia megaloblástica, leucemia aguda, aplasia de medula e infiltração medular, foi aventada hipótese diagnóstica de hemoglobinúria paroxística noturna. Pedido clone HPN com seguinte resultado: população HPN tipo III em 8% eritrócitos, 64% granulócitos e 54% monócitos. Iniciada prednisona 40 mg/dia até início de eculizumabe. Paciente assintomática neste momento. Pelo achado hipocelular, pedida a pesquisa de doadores HLA compatíveis. **Conclusão:** Este caso denota a importância do diagnóstico diferencial de hemoglobinúria paroxística noturna em pacientes com pancitopenia, principalmente naqueles que apresentam hemólise. A presença de evento trombótico pode ocorrer em qualquer paciente; no entanto, naqueles com DHL > 1,5 x LSN (limite superior da normalidade) há um aumento de 62x de chance de trombose (sítios comuns e incomuns) em relação à população geral. Esta paciente pode evoluir para o cenário de falência medular, mas a presença do clone HPN nos encoraja a tentar uma terapia imunossupressora no momento oportuno, com grande chance de resposta.

154. ANÁLISE DE MUTAÇÃO DO GENE PIG-A EM PACIENTES COM HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA

Yamakawa PE[a], Gomes IBR[a], Bettoni F[b], Freitas FP[b], Rodrigues CA[a]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é uma entidade rara, com amplo espectro clínico, que inclui manifestações decorrentes de hemólise intravascular, predisposição a eventos trombóticos e associação com insuficiência medular, sendo frequente a presença de clone HPN em pacientes com anemia aplásica e síndromes mielodisplásicas. A fisiopatogenia da doença envolve mutação adquirida no gene PIG-A, sendo descrita na literatura uma grande variedade de mutações. **Objetivos:** Descrever o perfil de mutação do gene PIG-A em pacientes com HPN clássica e pacientes com clone HPN. **Materiais e métodos:** Realizamos sequenciamento do gene PIG-A por PCR em 31 pacientes com presença de clone HPN detectado por citometria de fluxo. **Resultados:** Investigamos 31 pacientes, 17 homens e 14 mulheres, com idade entre 19 e 72 anos, sendo 19 pacientes com HPN clássica, 2 pacientes com HPN associada a anemia aplásica e 10 pacientes com anemia aplásica e presença de pequeno clone HPN. Detectamos 21 mutações somáticas no gene PIG-A em 18 de 31 pacientes. Essas mutações foram constituídas de 10 simples substituições de base, levando a mu-

tações *missense*; 9 deleções de base, causando mutações *frameshift*, e 2 mutações *splice-site*. Três pacientes apresentaram duas mutações simultâneas. Foram encontradas 15 mutações novas e 6 mutações já descritas previamente em literatura. Não detectamos mutação do PIG-A em 13 pacientes. Nove deles apresentavam tamanho de clone HPN menor que 30%, podendo a insuficiência de material para análise justificar a incapacidade de detectar alguma mutação. As manifestações clínicas, tais como necessidade transfusional, eventos tromboembólicos e gravidade de citopenias foram variadas e sem correlação com tipo de mutação, provavelmente por conta da grande variedade de mutações, como reportado em outros estudos. **Conclusão:** Mais de 148 mutações do gene PIG-A foram descritas anteriormente nos Estados Unidos, Europa e Ásia. Não há nenhum grande estudo realizado no Brasil. Descrevemos 21 mutações em nosso estudo, ocorrendo em toda a região do PIG-A, sem *hot spot* evidente. As mutações somáticas nos pacientes variaram em tipo e local de distribuição, com predomínio de pequenas deleções e simples substituições de bases. Não houve correlação clínica com as mutações encontradas, provavelmente por conta da ampla heterogeneidade dos resultados. Uma melhor compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos envolvidos nas mutações do gene PIG-A requer outros estudos, com maior número de pacientes.

155. APLASIA DE MEDULA ÓSSEA SECUNDÁRIA AO USO DE TEMOZOLAMIDA: RELATO DE CASO

Salomão BC[a], Lara LA[a], Silva MM[a], Costa AL[b], Muzzi GC[b], Oliveira HM[b], Almeida MNCS[b]

[a] *Pós-Graduação, Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A anemia aplástica, ou aplasia de medula óssea, é uma doença rara, caracterizada por pancitopenia moderada a grave no sangue periférico e hipocelularidade acentuada na medula óssea, sendo a mais frequente das síndromes de falência medular. Postula-se que a aplasia de medula ocorra em consequência de uma agressão à célula-tronco hematopoiética pluripotente, acarretando sua diminuição em número ou até sua ausência na medula óssea. A doença pode se manifestar de diferentes formas e intensidades, desde falência medular fulminante até apresentação indolente mantida sob observação clínica e suporte transfusional individualizado. Estima-se que a incidência de aplasia de medula adquirida seja de 2-4 pessoas por 1.000.000 ao ano, com dois picos de incidência: o primeiro, entre os indivíduos de 10-25 anos, e o segundo, nos maiores de 60 anos, sem diferenças entre os sexos. A temozolamida é utilizada no tratamento oncológico de adultos com glioblastoma multiforme recém-diagnosticado. É administrada em combinação com radioterapia focal (fase concomitante) seguida por até 6 ciclos de temozolomida em monoterapia. A dose mínima diária é de 75 mg/m^2, e a dose máxima pode chegar a 200 mg/m^2 de superfície corporal. **Caso clínico:** M.A.G.R.A., sexo feminino, 63 anos, com diagnóstico de glioblastoma em março de 2016. Iniciou tratamento com cirurgia em 6 de maio de 2016 para exérese do tumor e radioterapia. Começou a usar temozalamida 130 mg/dia em 9 de junho de 2016. Em 6 de junho de 2016, a paciente apresentava o seguinte hemograma: Hb 14,1, GL 12.300 (B: 369/S: 10.701/L: 246), Plaq 176.000. No entanto, em 25 de junho de 2016, a paciente apresentou febre e foi orientada a procurar o pronto atendimento. Solicitada revisão laboratorial, que constatou pancitopenia grave, Hb 10,5, GL 300 (S: 29,4/L: 238,2/M: 28,5/E: 3,9), Plaq 3.000. Foi suspensa a temozolamida e iniciado filgrastim 300 mcg/dia. Em 17 de julho de 2016, após 23 dias de filgrastim, e sem resposta satisfatória, o referido medicamento foi suspenso; Hb 8,5, GL 1.200 (S: 402/L: 729,6/M: 56,4/E: 1,2/Baso: 10,8), Plaq 22.000. Após o 34º dia pós-suspensão da temozolamida, a paciente mantém anemia e plaquetopenia, porém sustentando neutrófilos acima de 1.000/mm^3. Realizada biópsia de crista ilíaca no dia 23 de julho de 2016: trabéculas espessadas e irregulares e medula predominantemente adiposa nesta representação. Não se observam sinais de infiltração neoplásica. Em 2006, o primeiro caso relatado de aplasia de medula associado à temozolamida foi publicado. Subsequentemente, múltiplos relatos de aplasia de medula, síndrome mielodisplásica e leucemia, assim como mielossupressão severa, têm aparecido. Em 2007, o FDA emitiu um Boletim de Segurança de Medicamentos, no qual são descritos 18 casos de aplasia de medula em pacientes tratados com temozolamida. Estes casos foram relatados durante o período de 11 de agosto de 1999 a 3 de novembro de 2006.

156. SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA EM IDOSO: RELATO DE CASO

Rocha JD, Blumenschein DI, Reis IND, Matos AV, Vieira GA, Siqueira LG, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A síndrome hemofagocítica (HLH) é uma doença hiperinflamatória causada pela ativação macrofágica e linfocitária, com aumento da produção e liberação de citocinas inflamatórias. Ela é divida em causa genética (familiar) e adquirida, porém essa divisão vem sendo questionada em estudos que demonstram a presença de mutação monoalélica ou bialélica em genes da HLH familiar. **Objetivo:** Descrever um caso de HLH em paciente idoso sem causa básica identificada. **Resumo e discussão de caso:** Paciente masculino, 76 anos, com antecedente pessoal de surdez neurossensorial, neoplasia de próstata – tratada com ressecção cirúrgica e radioterapia local – e hiperferritinemia (sem hemocromatose associada) há 5 anos, evoluindo em janeiro de 2016 com citopenias progressivas, febre e aumento da ferritina. Laboratório da avaliação inicial: hemoglobina 8,3 g/dL, leucócitos totais 1.970/mm^3, neutrófilos 750/mm^3, plaquetas 60.000/mm^3, ferritina 2.270 (anteriormente, a ferritina do paciente era em torno de 500). Medula óssea com aumento da atividade macrofágica e presença de frequentes figuras de hemofagocitose. Internado para investigação diagnóstica, preenchia os seguintes critérios diagnósticos: genético (mutação) e clínicos e laboratoriais (pelo menos 5/8), entre os quais febre, citopenias (hemoglobina < 9 g/dL, neutrófilos < 1.000/mm^3 e plaquetas < 100.000/mm^3), hipofibronegenemia, ferritina > 500, sCD25 > 2.400 U/mL (23311), decréscimo ou ausência de atividade de células NK (tal critério não foi avaliado por dificuldades técnicas) e presença de hemofagocitose na medula óssea ou em linfonodo. Excluídas infecções diversas, tais como por vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, sífilis, toxoplasmose, herpes I e II, varicela-zoster, hepatite B e C, HIV, HTLV, parvovíus B19, e herpes 6. Iniciado, então, em 21 de janeiro de 2016, tratamento conforme protocolo HLH 2004. Paciente evoluiu com melhora das citopenias, porém durante internação evoluiu com aspergilose pulmonar provável; iniciado voriconazol em 3 de fevereiro de 2016, e em 11 de março de 2016 apresentou quadro de confusão mental com agressividade, necessitando de internação em semi-intensiva. Ressonância magnética sem alterações agudas e estudo liquórico sem evidência de infecção ou acometimento da doença de base. O quadro foi justificado por uso de voriconazol. Optou-se por tratar o paciente com anfoterecina B lipossomal, com melhora do quadro. No momento, o paciente está em acompanhamento ambulatorial, mantido sem ciclosporina por piora da função renal, e sem outras toxicidades relacionadas ao tratamento. Sabe-se, hoje em dia, que os mecanismos da HLH adquirida são diversos e provavelmente atuam em combinação, muitas vezes não havendo uma explicação clara do gatilho do evento hiperinflamatório, reforçando a hipótese da presença de mutação uno ou bialélica, assim como mecanismos envolvendo SNP (*single nucleotide polymorphisms*) em genes-chave para regulação e balanço entre infecção e resposta efetora. **Conclusão:** Apesar de ser uma condição rara na faixa etária de idosos, a HLH adquirida deve ser pensada em pacientes com citopenias e febre, e sem outra situação clínica que explique os sintomas.

LEUCÓCITOS, INFLAMAÇÃO, INFECÇÃO E IMUNOLOGIA

157. MASTOCITOSE SISTÊMICA INDOLENTE LATENTE: RELATO DE CASO

Lara LA[a], Silva MM[a], Caro NDPY[a], Costa AL[b], Muzzi GC[b], Oliveira HM[b], Almeida MNCS[b]

[a] *Pós-Graduação, Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: Apresentar, mediante um relato de caso, a doença de ativação mastocitária (DAM) e suas caraterísticas clínicas e laboratoriais que ajudam no diagnóstico. **Introdução:** A DAM indica um conjunto de distúrbios caracterizado por acúmulo de clones de mastócitos em órgãos e te-

cidos, levando à liberação aberrante de mediadores. Apresentamos o caso de uma paciente com diagnóstico de mastocitose cutânea em quem, pela evolução do quadro, suspeitou-se de mastocitose sistêmica indolente. **Relato de caso:** Paciente feminina de 68 anos, de Itapecerica (MG), há 15 dias com evacuações líquidas abundantes sem sangramento, cólica abdominal, dor anal, hiporexia e febre. Rash cutâneo generalizado e pruriginoso, de longa data (diagnóstico de urticária pigmentosa há 2 anos). Exames complementares: hemograma com leucocitose e predomínio da série granulocítica, PCR e VHS elevados, função hepática conservada, sorologias negativas; TC de abdome mostrando hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia importante; cariótipo normal; mielograma com medula óssea hipercelular, predomínio da série granulocítica, sem outras alterações, sugerindo doença mieloproliferativa crônica; imuno-histoquímica com agregados mastocitários, expressão de CD45 e c-kit; PCR/BCR-ABL negativo e triptase sérica elevada; estudo molecular do gene c-kit (D816V) confirma mutação somática (4q12), FIP1L1-PDGFRα negativo. Foi realizado o diagnóstico de mastocitose sistêmica indolente, determinado pelo critério maior de infiltração medular por mastócitos clonais e achados B. Iniciou-se prednisona 40 mg/dia, com melhora clínica progressiva. Recebeu alta com corticoterapia, inibidor de H2 e retorno ambulatorial. **Discussão:** A OMS classifica a DAM entre as doenças mieloproliferativas, sendo a mastocitose sistêmica indolente um dos seus subtipos. Pode apresentar acometimento cutâneo e formas mais agressivas, com disfunção de múltiplos órgãos, levando a menor sobrevida. Aproximadamente 70% dos pacientes apresentam algum grau de limitação funcional. O quadro clínico é caraterizado por sintomas constitucionais, manifestações cutâneas, eventos sistêmicos relacionados à liberação de mediadores mastocíticos e acometimento musculoesquelético. O diagnóstico depende da clínica e da identificação do clone mastocítico mediante os critérios da OMS. No caso da mastocitose sistêmica indolente, deve ter o critério maior e um menor ou três menores, além dos achados B. Sobrevida aproximada de 120 meses, com risco de transformação para leucemia aguda de 18%. O tratamento é baseado na identificação de gatilhos, uso de medicação sintomática (antagonistas H1, corticoterapia etc.) e terapia citorredutora (interferon α, cladribina etc.). Atualmente não há terapia curativa específica. No caso descrito, após um diagnóstico inicial de mastocitose cutânea com piora clínica, foi realizada investigação que preencheu os critérios de mastocitose sistêmica indolente latente. **Conclusão:** O estudo da DAM deve ser feito de maneira completa, para realizar uma adequada classificação que é de vital importância no prognóstico do paciente, de modo a dar um melhor suporte clínico enquanto novas investigações sobre a doença e novos tratamentos são desenvolvidos.

158. CIRCULATING MICROPARTICLES PROFILE IN HEMOPHILIA A: IMPAIRMENT OF IMMUNOLOGICAL-HEMOSTATIC NETWORK IN THE PRESENCE OR ABSENCE OF INHIBITORS

Cassette ACOS[a], Filho OAM[b], Chaves DG[c]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[b] *Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[c] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brazil*

Introduction and objective: Hemophilia A (HA) is a bleeding disorder caused by a qualitative or quantitative deficiency of coagulation protein Factor VIII (FVIII). The treatment of HA is based on clotting factor replacement therapy with plasma–derived FVIII (pdFVIII) or recombinant FVIII (rFVIII). The most prevalent clinical complication observed in HA patients is the development of FVIII inhibitors. Limited data describing the profile of blood-derived circulating microparticles (MPs) and its association with the disease and the inhibitor status are available for HA patients. In this study, the overall MPs profile (endothelial cells, erythrocytes, platelets, leukocytes, and leukocyte subsets) in HA patients was characterized according to their inhibitor status as compared to healthy blood-donors. **Material and methods**: The study enrolled 106 subjects who were classified into three groups: healthy blood donors (BD; n = 40), HA patients without FVIII inhibitors (HAα–FVIII(-); n = 35), and HA patients with FVIII inhibitors (HAα–FVIII(+); n = 31). The study was limited to previously treated HA patients with pdFVIII. Flow cytometry was applied to quantify the MPs levels and the frequency of IgG positive erythrocytes. **Results and discussion**: Regardless of the inhibitor status, the network of MPs is impaired in HA patients. Increased levels of endothelial cells- and granulocytes-derived MPs are observed in HA patients when compared with BD patients. While patients without inhibitors displayed enhanced levels of T-lymphocytes-derived MPs, patients with inhibitors presented increased levels of erythrocyte-derived MPs as selective biomarkers. Further analysis demonstrated that HA patients presented higher levels of IgG positive erythrocytes. The increased levels of endothelial cells-derived MPs are observed specifically in HA patients. MPs derived from T-lymphocytes, monocytes and granulocytes are typically biomarkers of patients without inhibitors. Otherwise, erythrocytes-derived MPs are the hallmark of patients positive for inhibitors, apparently due to increased adsorption of IgG antibodies on the surface of red blood cells. This study provides the first evidence that MPs levels encountered in HA patients are significantly differentiated when compared with blood donors. Additionally, plasma levels of MPs in patients with and without inhibitors are significantly distinct. **Conclusion**: More research is definitely needed to fully understand the role of MPs in HA. Important evidence has accumulated over the years related to MPs as messengers and immunomodulators. The functions and/or the balance of MPs cannot be neglected in the inhibitor development architecture, including their role as specific biomarkers of HA patients and of inhibitor positivity status. **Funding:** FAPEMIG, CAPES, Fundação HEMOMINAS e Fiocruz.

159. CONCENTRADO DE FATOR VIII RECOMBINANTE DE SEGUNDA GERAÇÃO INDUZ EXPRESSIVA RESPOSTA ANTI-INFLAMATÓRIA EM MODELO MURINO DE HEMOFILIA A

Cassette ACOS[a], Filho OAM[b], Rezende SM[a], Chaves DG[c]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A hemofilia A congênita (HA) é um distúrbio hemorrágico decorrente da deficiência de fator VIII (FVIII). O tratamento da HA baseia-se na terapia de reposição de FVIII, que pode levar ao desenvolvimento de aloanticorpos (inibidores). Recentemente, 3 estudos clínicos observacionais e 1 randomizado e controlado sugeriram que pacientes tratados com concentrados de FVIII (CFVIII) de origem recombinante (rFVIII), em especial 1 tipo específico de rFVIII de segunda geração, apresentaram maior risco de desenvolver inibidores. No entanto, as bases imunológicas para esse risco são desconhecidas. O objetivo do trabalho foi avaliar a resposta imune a diferentes CFVIII comercialmente disponíveis utilizando modelo murino de HA. **Material e métodos:** Amostras de sangue periférico de camundongos deficientes de FVIII foram coletadas por punção cardíaca em heparina 0,4% para avaliação de citocinas. A citometria de fluxo foi usada para determinar os perfis de citocinas intracelulares e extracelulares após cultura *in-vitro* de curta duração de linfócitos na presença de CFVIII. Cinco tipos de CFVIII foram utilizados, 3 derivados de plasma (dpFVIII; produtos A, B e C), 1 rFVIII de terceira geração (produto D) e 1 rFVIII de segunda geração (produto E). Foi realizada, ainda, uma cultura controle, não estimulada com CFVIII, na qual os linfócitos foram incubados na presença de RPMI (CCN). **Resultados e discussão:** Em comparação com CCN, os produtos A, B, C e D apresentaram pequenas diferenças nos perfis de citocinas$^+$ em linfócitos: o produto A apresentou redução de células TNF$^+$ TCD4$^+$ e aumento de células IL-10$^+$ TCD4$^+$; o produto B apresentou redução de células IL-4$^+$ TCD4$^+$ e aumento de células IL-5$^+$ TCD4$^+$, assim como aumento de células IFN-γ$^+$ e TGF-β$^+$ em TCD8$^+$; o produto C apresentou aumento de células IL-10$^+$ e TGF-β$^+$ em TCD4$^+$ e TCD8$^+$, e o produto D apresentou aumento de células TNF$^+$ em TCD4$^+$ e linfócitos B, assim como aumento de células IL-10$^+$ e TGF-β$^+$ em TCD8$^+$ e IL-5$^+$ e TGF-β$^+$ em linfócitos B. Por outro lado, o produto E promoveu aumento expressivo das citocinas TNF$^+$, IFN-γ$^+$, IL-4$^+$, IL-5$^+$, IL-10$^+$ e TGF-β$^+$ em linfócitos. Em comparação aos outros produtos, o produto E apresentou um perfil imunológico com expressiva ativação de citocinas com caráter anti-inflamatório/regulador, minimamente controlado por citocinas inflamatórias. Análises adicionais do sobrenadante da cultura demonstraram que a citocina IL-10 foi predominante no microambiente após estimulação com os produtos A, B e C, ao passo que IFN-γ, IL-4 e IL-10 foram mais proeminentes após estimulação com os produtos D e E. Vale ressaltar que o aumento global de IL-4 foi verificado somente quando houve estimulação com o produto E, e que níveis elevados de IL-4 já foram associados ao

desenvolvimento de anticorpos com caráter inibitório. **Conclusão:** Os concentrados de dpFVIII e rFVIII de terceira geração apresentaram discretas alterações nos perfis imunológicos. O rFVIII de segunda geração apresentou um perfil imunológico com caráter anti-inflamatório/regulador. Estes achados sugerem que o padrão de estimulação imune do produto E esteja relacionado à sua maior imunogenicidade, apoiando evidências dos estudos clínicos sobre o risco aumentado de inibidores em pacientes que fizeram uso deste produto. **Financiamento:** FAPEMIG, CAPES (Programa Ciência sem Fronteiras), Fundação HEMOMINAS.

160. LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA EM PACIENTE ADULTO: RELATO DE CASO

Heilbuth TR, Junior JAS, Neto NN, Bicalho AJFD, Silva ROPE, Silva LCDS, Santana SA

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Relatar caso clínico de linfo-histiocitose hematofagocítica em paciente adulto. **Métodos:** Revisão de prontuário. **Introdução:** A linfo-histiocitose hematofagocítica (HLH) é uma síndrome rara, que se caracteriza por um processo inflamatório sistêmico com ativação e proliferação de macrófagos associado à produção elevada de citocinas pró-inflamatórias. Pode ser classificada em primária/geneticamente determinada ou secundária/adquirida. A secundária é desencadeada principalmente por infecção (mais frequente EBV), doenças autoimunes e/ou neoplasias. O diagnóstico, segundo protocolo HLH/2004, é realizado por detecção de alteração genética ou presença de 5 dos critérios: febre, esplenomegalia, citopenias, hipertrigliceridemia ou hipofibrinogenemia, ferritina > 500 ng/dL, hemofagocitose em tecidos hematopoiéticos, baixa atividade das células NK e níveis elevados de sCD25. A HLH adquirida geralmente responde ao tratamento da causa associada. O tratamento específico é indicado na forma primária ou na adquirida refratária ou grave. O protocolo HLH/2004 é a primeira escolha, baseado no uso de etoposídeo (VP), dexametasona e ciclosporina (CSA) por 16 semanas. **Resultados:** MAO, 17 anos, sexo feminino, diagnóstico prévio de LES em tratamento com prednisona e azatioprina. Iniciou com quadro de febre e astenia com duração de 20 dias, associado a quadro de faringite. Exames complementares mostraram pancitopenia grave, reticulocitose, Coombs direto positivo, LDH e bilirrubinas elevadas. Tratada com pulso de metilprednisolona por três dias e antibioticoterapia, porém sem sucesso. Encaminhada ao HC-UFMG com quadro de febre persistente; pesquisa de febre de origem indeterminada negativa e mantendo antibioticoterapia de amplo espectro. Apresentou sorologia positiva para EBV IgM e IgG e 6 critérios para HLH: febre, citopenias, esplenomegalia, hipofibrinogenemia, ferritina > 10.000 ng/dL e hematofagocitose na medula óssea. Optou-se por realizar tratamento com imunoglobulina e novo pulso de corticoide, também sem resposta. Foram iniciados o protocolo do HLH 2004 e filgrastima 300 mcg/dia, apesar de um grave contexto infeccioso: sinusite fúngica invasiva (com cultura positiva para *Fusarium sp, Aspergillus fumigatus* e *Candida guilliermondii* abordada cirurgicamente e com terapia antifúngica) e sepse grave, com múltiplas bactérias em corrente sanguínea (hemoculturas com *E. faecium, K. pneumoniae e S. maltophilia*). Apresentou resposta não hematológica com 3 semanas e hematológica com 5 semanas de tratamento, sendo que duas doses de VP foram abolidas e CSA interrompida na quarta semana por complicações infecciosas e neurológicas, respectivamente. Foi interrompido o protocolo e mantido corticoide para tratamento específico da doença de base. **Discussão:** A paciente apresentou quadro de HLH adquirida, uma vez que todos os critérios clínicos, laboratoriais e histológicos estavam presentes. Além disso, o fator desencadeante suspeitado (LES com sorologia de EBV positiva) foi adequadamente tratado, porém a paciente manteve quadro grave. Por conta da refratariedade clínica, optou-se pelo uso do protocolo HLH/2004, destinado aos casos primários. **Conclusão:** A HLH adquirida é uma síndrome rara, de alta mortalidade e de difícil diagnóstico. Nos casos refratários à abordagem do fator desencadeante e com gravidade clínica, o tratamento específico da síndrome pode ser indicado, com bons resultados.

161. OTIMIZAÇÃO DA IMUNOFENOTIPAGEM DE MONÓCITOS EM AMOSTRAS DE SANGUE TOTAL

Olops L, Pelegrini MD, Souza RP, Fertrin KY

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Monócitos representam de 5% a 10% dos leucócitos circulantes e têm papel fundamental em processos imunes. Tradicionalmente, são identificados na imunofenotipagem por meio de uma combinação de suas características de tamanho (FSC) e complexidade (SSC), associados à expressão de HLA-DR e CD14. Um marcador imunofenotípico ideal deve ser exclusivo e estar presente em todas as células de uma determinada linhagem. O CD14 é específico, porém há monócitos com expressão fraca ou ausente desse marcador, e o HLA-DR também é expresso em linfócitos B, de modo que há espaço para otimização da identificação desse tipo celular. A determinação da região de monócitos pela estratégia tradicional depende da experiência do analisador. O antígeno CD91 é um receptor transmembrana multifuncional, expresso exclusivamente em monócitos no sangue periférico. Dessa maneira, é um bom candidato a marcador de linhagem monocítica para utilização em citometria de fluxo. **Objetivo:** Comparar a estratégia tradicional utilizando HLA-DR e uma nova estratégia com CD91 na identificação imunofenotípica de monócitos circulantes. **Material e métodos:** Foram coletadas amostras de sangue periférico anticoagulado com EDTA de 18 indivíduos adultos sadios (9 mulheres), para marcação com anti-CD91-FITC, anti-CD45-PerCP CY5.5, anti-CD14-APC, anti-CD16-PE Cy7 e anti-HLA-DR-Pacific Blue, para determinação das porcentagens de monócitos totais, clássicos (CD14++ CD16-), intermediários (CD14++ CD16+) e não clássicos (CD14+ CD16++). As amostras foram adquiridas em uma plataforma BD FACSCanto II e analisadas com *software* Infinicyt (Cytognos). A análise estatística foi realizada em *software* GraphPad Prism v6.0. **Resultados:** Apesar da correlação das porcentagens de monócitos totais obtidas em cada uma das estratégias ser quase perfeita ($r^2 = 0,9957$, IC 95%, 0,9898-1,0610, $p < 0,0001$), o mesmo não foi obtido nas subpopulações de monócitos não clássicos e intermediários. Constatou-se dupla positividade dos monócitos para HLA-DR e CD91, porém a heterogeneidade da expressão de HLA-DR foi significativamente maior, variando de 1,4 a 4,5 vezes maior do que a expressão de CD91, dependendo da subpopulação de monócito considerada ($p < 0,0001$), sendo mais pronunciada nos monócitos clássicos. Além de ser exclusiva de monócitos, a expressão de CD91 se mostrou menos variável do que HLA-DR. **Discussão:** A imunofenotipagem de monócitos permite estudar a heterogeneidade desse tipo celular, porém a realização manual de *gates* é subjetiva e depende de inspeção visual que varia entre usuários, podendo levar a imprecisões. Neste estudo, observamos que a utilização de uma nova estratégia com anticorpo anti-CD91 permitiu identificar com segurança os monócitos em amostras de sangue periférico de indivíduos sadios. No entanto, as diferenças observadas nas quantificações das populações não clássica e intermediária provavelmente advêm da dificuldade em definir com maior precisão o *gate* para CD16+. A diferença entre as porcentagens obtidas, porém, provavelmente se deve à presença de um nível de corte mais claro para a identificação dos monócitos CD16+ na estratégia utilizando a expressão de CD91 do que em HLA-DR. **Conclusões:** Nossos dados apoiam o CD91 como marcador confiável da linhagem monocítica. O uso do anti-CD91 na imunofenotipagem de monócitos reduz a subjetividade da análise.

162. SÍNDROME DE ATIVAÇÃO MACROFÁGICA EM HOMEM COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DE TUBERCULOSE TRATADO COM PULSOTERAPIA DE METILPREDNISOLONA E IMUNOGLOBULINA

Oliveira DS[a], Melo IIO[a], Sampaio RL[a], Oliveira UAR[a], Silva HF[a], Veloso AFH[b], Maciel DSC[b]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivos: Revisão de literatura e relato de caso de paciente de 45 anos internado no Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira (HGCCO) para investigação de artralgia e sintomas constitucionais, que evoluiu com síndrome de ativação macrofágica (SAM). **Resultados:** Paciente de 45 anos, com artrite há dois anos em grandes articulações. Associada ao quadro, hiporexia que progrediu para anorexia, em conjunto com náuseas, perda ponderal de 10 kg em 45 dias e tosse seca com sialorreia intensa. Foi internado para investigação de síndrome consumptiva. Durante a internação, evoluiu com poliartralgia, tosse produtiva e picos febris, sendo iniciado esquema com cefepima, posteriormente trocado para meropeném e adicionada teicoplanina. Apresentou-se com episódios de diarreia sanguinolenta, com eliminações de coágulos em algumas ocasiões, principalmente após realização de colonoscopias. Relatava dores abdominais

difusas. Contudo, apresentou-se com constipação por 8 dias. Iniciou esquema empírico para TB, em virtude do histórico de contato e imagem em brotamento em TC de tórax. Transferido para isolamento respiratório e apresentando-se com queda do estado geral. No Rx de tórax, foram evidenciados infiltrado reticulonodular difuso e lesões sugestivas de cavitações. PCR: 121,6; CK-MB: 0,9; troponina I: 116,8. Iniciado SMX-TMP. Evoluiu com calafrios, agitação e dessaturando (89%). Suspensa anfotericina B. Paciente evolui para PCR revertida em dois ciclos, possivelmente por pneumotórax hipertensivo. Encaminhado para UTI, evoluindo durante sua permanência com SAM. Tratado com pulsoterapia de metilprednisolona 1 g/dia por três dias e, posteriormente, com imunoglobulina 400 mg/dia por 5 dias, evoluindo com melhora da necessidade transfusional. Após melhora clínica, retornou à enfermaria. Durante revisão do prontuário, foi sugerida a hipótese de lúpus eritematoso sistêmico (LES). Foi então indicada solicitação de painel de anticorpos, mostrando anti-dsDNA e anti-SSA reagentes, além de consumo de C3, não evidenciado em outras coletas, além de proteinúria de 24 horas de 2.252 mg. Foi iniciada corticoterapia com 60 mg de prednisona e cloroquina 250 mg/dia, quando evoluiu com ausência de picos febris. Evolui em excelente estado clínico no seguimento de um ano. **Discussão:** A SAM é uma condição potencialmente fatal, que ocorre em pacientes com predisposição genética (provável associação com a heterozigose de genes da perforinas) e afecções ambientais que ativem o quadro de hemofagocitose de precursores hematopoiéticos, originando as citopenias no sangue periférico. A hipertrofia do sistema reticuloendotelial é perceptível pela hepatoesplenomegalia. A associação com doenças autoimunes é comum, especialmente em pacientes com doença de Still. Infecções crônicas também estão fortemente associadas à ativação macrofágica. **Conclusão:** O tratamento da SAM é baseado no tratamento da doença de base que causa o desequilíbrio na função dos histiócitos. O uso de corticoterapia é eficaz em SAM secundária à autoimunidade. Em casos refratários, a associação com imunoglobulina é eficaz no controle da doença em alguns relatos de caso. São necessários mais estudos a respeito da associação entre SAM e gatilhos infecciosos, com o intuito de aumentar as informações a respeito do tratamento de tal associação.

163. INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA POR GRAM NEGATIVOS EM PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA: CORRELAÇÃO ENTRE HEMOCULTURA E SWAB DE VIGILÂNCIA

Oliveira JPR, Velasco E, Goncalves VM, Borges ES, Martins IS, Garrido MM, Gonzaga Y

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

Introdução: Pacientes com leucemias agudas (LA) têm alto risco de infecção de corrente sanguínea (ICS) por gram negativos (BGN), por conta da neutropenia secundária à doença de base e à quimioterapia, que pode causar lesão da mucosa do trato gastrointestinal, favorecendo a translocação. Estudos recentes têm demonstrado uma alta taxa de infecção da corrente sanguínea (ICS) por BGN multirresistentes (MR) nesta população, e a colonização por esses patógenos é, possivelmente, um fator de risco para o desenvolvimento de ICS. O início imediato de antibioticoterapia (ATB) empírica adequada é fundamental para evitar o óbito de pacientes neutropênicos febris, mas não está claro qual é a melhor abordagem terapêutica em pacientes colonizados por BGN MR. **Materiais e métodos:** Neste estudo, foram incluídos todos os pacientes do Serviço de Hematologia do INCA com diagnóstico de LA que apresentaram ICS por BGN no período de 1 de março de 2015 a 30 de junho 2016. O objetivo principal foi determinar a concordância entre o BGN isolado em hemocultura (HCT) e os detectados em *swab* de vigilância. A ATB empírica foi iniciada a critério do médico assistente e considerada adequada caso um ou mais antibióticos apresentassem cobertura para o BGN isolado na HCT. A análise estatística foi realizada utilizando o SPSS para Windows versão 21.0. **Resultados:** Até o momento, 26 episódios de ICS foram incluídos no estudo. A idade mediana foi de 26 anos, e o diagnóstico mais comum foi LMA (54%). A maioria (69%) dos pacientes era do sexo masculino. O BGN mais frequentemente isolado em HCT foi a *K.pneumoniae* (11 casos – 41%). Dessas, seis eram produtoras de carbapenemase (KPC), fazendo deste o principal BGN identificado (23%). Além disso, 10 episódios (39%) de ICS, no total, foram causados por BGN resistentes aos carbapenêmicos. A taxa de concordância entre o BGN isolado na HCT e no *swab* foi de 54%. Quando consideradas apenas HCT positivas para BGN MR, a concordância foi de 80%. No caso da KPC, 100%. A ATB empírica inicial foi considerada inadequada em 35% dos casos. Pacientes com ICS por BGN MR tiveram cobertura inicial inadequada mais frequentemente que os pacientes com ICS por BGN sensíveis (70% x 12,5%; p = 0,01) e tendência a maior mortalidade em 30 dias (50% x 12,5%; p = 0,1). **Discussão:** Pacientes neutropênicos febris devem receber ATB empírica precoce para evitar evolução para sepse grave e óbito. Atualmente, as infecções por BGN MR são um problema global, e a estratégia terapêutica, especialmente a cobertura inicial para BGN MR, está sendo revista. Nosso estudo evidenciou uma elevada taxa de ICS por BGN resistentes aos carbapenêmicos (39% do total) e alta correlação com o *swab* de vigilância (80%). KPC foi o principal BGN causador de ICS, e todos os pacientes eram colonizados. Além disso, pacientes com ICS por MMR tiveram maior chance de receber ATB empírica inicial inadequada e maior chance de óbito em 30 dias (sem significância estatística). A partir desses resultados, todos os pacientes neutropênicos febris sabidamente colonizados por BGN MR em nosso Serviço passaram a receber ATB empírica que contemple o microorganismo detectado no *swab*. **Conclusão:** Detectamos uma alta taxa de concordância entre ICS e colonização por BGN MR. O conhecimento prévio da colonização talvez possa auxiliar na escolha da ATB empírica no momento da neutropenia febril.

164. DOENÇA DE KIKUCHI-FUJIMOTO RELACIONADA COM O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: RELATO DE CASO

Deolindo AMR[a,b], Miranda CCAAM[a], Araújo AK[b], Cunha MSP[b], Oliveira MA[b], Menezes RSP[b], Balreira KS[b], Linhares MM[a], Almeida EF[a], Cabral A[b]

[a] *Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, CE, Brasil*
[b] *Hemocentro Regional de Sobral (HRS), Sobral, CE, Brasil*

Objetivos: Ressaltar a importância da suspeita diagnóstica diante de um quadro de adenomegalias em localização cervical; destacar as principais manifestações clínicas, métodos diagnósticos e diagnósticos diferenciais da doença. **Material e métodos:** Trata-se de relato de caso de paciente acompanhado pelos autores no ambulatório de Onco-Hematologia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral. **Resultados:** Paciente AMC, masculino, 37 anos, pardo, natural e procedente de Sobral (CE), alcoólatra e ex-usuário de crack, buscou atendimento médico na emergência do hospital por conta de nodulação em região cervical esquerda, medindo 6 x 7 cm, de limites imprecisos, com aglomerados também palpáveis em região axilar esquerda e inguinal direita, acompanhada de febre, cefaleia, perda de peso em torno de 11 kg, anorexia e tosse produtiva. Realizou biopsia de linfonodo, cujo resultado de imuno-histoquímica foi compatível com linfadenite necrotizante (doença de Kikuchi-Fujimoto). Foi iniciado tratamento com corticoterapia (prednisona 40 mg/dia) por conta da exacerbação dos sintomas. No entanto, após três semanas de tratamento, o paciente evoluiu com monilíase oral, tosse e febre alta, sendo internado para realizar tratamento com antifúngico endovenoso. O paciente veio a óbito por insuficiência respiratória grave, cinco dias após o internamento hospitalar, em consequência de pneumonia grave. **Discussão:** A doença de Kikuchi-Fujimoto, ou linfadenite histiocítica necrotizante, é uma patologia de caráter benigno, autolimitada, rara, que classicamente cursa com febre e linfadenopatia cervical, sendo descrita pela primeira vez em 1972, no Japão, por Kikuchi e Fujimoto et al. Apresenta patologia ainda obscura, sabendo-se que processos infecciosos, como os causados por HIV, vírus Epstein-Barr, herpes vírus, parvovírus B19, parainfluenza e toxoplasma, podem desencadear a resposta imune inicial da doença. A doença se manifesta classicamente com febre, normalmente baixa e com duração de cerca de uma semana, e linfadenopatia, na maioria dos casos em região cervical, podendo envolver outros sítios, como axilar, mediastinal, inguinal, entre outros. Somado a esse quadro, o paciente pode apresentar, mais raramente, artralgias, fadiga, náuseas, vômitos, manifestações cutâneas e hepatoesplenomegalia. Laboratorialmente, podemos ter leucopenia, presença de linfócitos atípicos, trombocitopenia e pancitopenia. A confirmação é dada por meio de biopsia linfonodal, com achados diferentes a depender da fase da doença, que são três: inicialmente, fase proliferativa, onde podemos encontrar presença aumentada de blastos; posteriormente, fase necrosante, com predomínio de histiócitos com ausência de neutrófilos e plasmócitos, e por fim, fase xantomatosa. Os diagnósticos diferenciais incluem lúpus eritematoso sistêmico, linfoma, febre de origem desconhecida, toxoplasmose, tuberculose ganglionar e adenites por microabcessos, entre outras patologias. **Conclusão:** A doença de Kikuchi-Fujimoto deve ser lembrada durante a investigação de adenopatias cervicais, principalmente associada à febre.

165. SÍNDROME HEMOFAGOCÍTICA EM PACIENTE COM HIV/AIDS SECUNDÁRIA A HISTOPLASMOSE DISSEMINADA E RETINITE POR CMV: RELATO DE CASO

Oliveira DS[a], Melo GC[b], Silva HF[a], Sampaio RL[a], Filho FET[c], Souza GPMAE[c], Bezerra GN[c], Custódio JB[c], Dias MMS[c], Silva MLFDE[c]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (Estácio FMJ), Faculdade Estácio de Sá, Juazeiro do Norte, CE, Brasil*
[c] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivos: Relato de caso e revisão de literatura sobre síndrome hemofagocítica (SH) em paciente diagnosticada com HIV/AIDS secundária à histoplasmose disseminada e retinite por CMV, internada no Hospital Geral Dr. César Cals de Oliveira (HGCCO). **Materiais e métodos/Resultado:** Paciente, 24 anos, com febre, diaforese noturna, odinofagia e linfadenopatia cervical. Procurou atendimento médico e foi tratada para faringoamigdalite bacteriana com amoxicilina. Após o tratamento, refere melhora de odinofagia, porém persistência da febre e início de astenia e de dor abdominal difusa associada à plenitude gástrica. Apresentava, à admissão no HGCCO, Hb de 9,2 g/dL; leucócitos de 3.130/mm^3; linfócitos de 469/mm^3; plaquetas de 75.000/mm^3; INR de 1,36; relação TTPa de 1,42; LDH de 4.589 U/L; fibrinogênio de 125 mg/dL; ferritina de 844,7 mg/dL. Sorologia para HIV positiva. Evoluiu com episódios febris (acima de 38,8ºC) e borramento da visão à direita. Havia, à fundoscopia, presença de hemorragias retinianas compatíveis com retinite por CMV. Diante do quadro laboratorial e clínico, a possibilidade de linfoistiocitose hemofagocítica foi levantada, a qual foi confirmada por hipofibrinogenemia (77 mg/dL), hiperferritinemia (> 6.000 mg/mL), febre, citopenias e atividade hemofagocítica na medula óssea. Iniciou-se tratamento preemptivo com anfotericina B (1 mg/kg/dia) e ganciclovir (5 mg/kg de 12h/12h). Paciente evoluiu com melhora dos episódios febris após 48h do início do antifúngico. Pesquisa de antígeno urinário para histoplasma foi positiva. O tratamento durou 21 dias. Pela contagem de CD4 > 50, confirma-se a reativação do CMV, provavelmente secundária à SH. **Discussão:** A SH é uma doença grave, que pode ser primária, quando se trata de uma doença clonal com ativação do sistema reticuloendotelial, mais comum em crianças, ou secundária, associada a autoimunidades, neoplasias hematológicas ou infecções. No Brasil, tuberculose é uma causa importante de ativação macrofágica. Nas causas fúngicas, a histoplasmose é o principal agente associado à SH. No paciente com HIV/SIDA, a SH pode apresentar-se agressivamente, devendo ser tratada para diminuir a chance de morte. O espectro de apresentação da SH é amplo e, muitas vezes, confundido com sepse. A resposta inflamatória descontrolada, com ataque de histiócitos a epítopos próprios e liberação de citocinas, caracteriza a base fisiopatológica da SH, que, em muitos pontos, se confunde com a própria resposta da sepse. À luz dos novos conhecimentos de sepse e SH, pode-se dizer que as duas fazem parte do *continuum* de resposta desadaptativa secundária ao desarranjo que muitos patógenos podem causar no sistema imune celular. Essa desorganização pode precipitar fragilidades nos sistemas de controle de infecções latentes, reativando, como no caso da retinite por CMV, infecções até então controladas. O tratamento das formas de SH secundária é baseado na erradicação da causa base. **Conclusão:** A infecção pelo HIV causa profunda desorganização no sistema imune celular, acarretando processos disfuncionais de apresentação e reconhecimento de antígenos. O espectro de resposta inflamatória é então disfuncionante, propiciando graves complicações, como a sepse e a SH. Mais estudos são necessários a respeito da fisiopatologia da infecção pelo HIV no desarranjo da resposta de histiócitos e sua relação com reativação de infecções latentes.

166. EXPRESSÃO DA E-NTPDASE (CD39) E E-5'NUCLEOTIDASE (CD73) EM LINFÓCITOS DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Donboski J, Becker LV, Trelles KB, Pereira R, Leal DBR, Schetinger MRC

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

Objetivos: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória, autoimune e multissistêmica. No LES há desregulação de múltiplos aspectos do sistema imune, levando à ativação de linfócitos T autorreativos e à hiperatividade dos linfócitos B, com consequente produção de vários autoanticorpos. O sistema purinérgico é evolutivamente incumbido de modular as funções das células imunes, como interações célula-célula, secreção de citocinas e quimiocinas, e remoção de patógenos intracelulares. O componente regulatório final do sistema purinérgico compreende as ectonucleotidases. A classe das ectonucleotidases incluem, entre outras, a E-NTPDase e a E-5'nucleotidase. A E-NTPDase é capaz de hidrolisar ATP e ADP a AMP. Já a enzima E-5'nucleotidase desfosforila AMP até adenosina. O objetivo do trabalho foi verificar a expressão das enzimas E-NTPDase (CD39) e E-5'nucleotidase (CD73) em linfócitos periféricos de pacientes diagnosticados com LES, colaborando assim para um melhor entendimento dos mecanismos envolvidos nesta patologia. **Pacientes e métodos:** Nove pacientes com LES sob tratamento (Grupo LES) (idade 37,68 ± 14,06), provenientes do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), foram selecionados para o estudo, junto com o grupo controle, composto por nove voluntários saudáveis (Grupo Controle) (idade 27,18 ± 6,25). Para a avaliação da expressão das enzimas, foram utilizadas amostras de sangue total periférico, coletadas com EDTA. Estas foram incubadas com anticorpos monoclonais para CD39, CD73 e CD45 (para linfócitos) por 25 minutos. As células foram então lavadas em tampão PBS (pH 7,4) e analisadas em citômetro de fluxo Accuri, usando BD Accuri C6 Software (Becton, Dickinson and Co.). As diferenças entre os grupos foram analisadas pelo teste t de Student. **Resultados:** Em relação à expressão de CD39 em linfócitos de pacientes com LES, não houve diferença significativa entre os grupos LES (12,04%, SEM = 1,25, n = 9) e Controle (11,79%, SEM = 0,84, n = 9). A expressão de CD73 foi menor no grupo LES (28,21%, SEM = 3,28, n = 9, $p < 0,05$) quando comparada ao grupo Controle (39,07%, SEM = 1,88, n = 9). A porcentagem de células CD39$^+$ CD73$^+$ também foi menor no grupo LES (3,08%, SEM = 1,09, n = 9, $p < 0,05$) quando comparada ao grupo Controle (5,80%, SEM = 0,53, n = 9). **Discussão:** Já foi relatado um defeito na expressão da NTPDase de células T de pacientes com LES. Neste mesmo trabalho, foi observado que não houve alteração na expressão da CD39 nos pacientes que estavam sob tratamento medicamentoso com metotrexato, portanto a terapia poderia ser associada a expressão normal da CD39. Sabe-se que CD73 é expressa em subpopulações de linfócitos. A diminuída expressão da CD73, encontrada em nosso trabalho, poderia levar a uma diminuição na concentração de adenosina extracelular, consequentemente diminuindo a resposta TH2. CD73 é coexpressa com CD39 na superfície de células CD4$^+$/CD25$^+$/Foxp3$^+$ (células Treg) e compreende um importante constituinte na maquinaria supressiva via conversão de ATP/ADP a AMP, e este, por sua vez, a adenosina, inibindo a proliferação de células T e citocinas. A diminuída expressão da CD39$^+$ CD73$^+$ encontrada em pacientes com LES poderia contribuir para a hiperatividade das células T presentes nesta patologia. **Conclusão:** A diminuída expressão da CD73 poderia levar a uma diminuição da resposta TH2, favorecendo o estado inflamatório presente nos pacientes com LES.

167. MIELOFIBROSE SECUNDÁRIA À TUBERCULOSE VERTEBRAL DE MANIFESTAÇÃO TARDIA (DOENÇA DE POTT)

Spinelli BFB[a], Bortoli I[b], Wendling LU[a], Setubal DC[a], Sola CBDS[a], Funke VAM[a], Nabhan SK[a], Medeiros LA[a]

[a] *Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil*
[b] *Hospital Municipal São José (HMSJ), Joinville, SC, Brasil*

Objetivos: Relatar quadro de mielofibrose (MF) secundária à tuberculose (TB) óssea oligossintomática, mimetizando quadro primário agudo e grave com indicação de TCTH alogênico. A associação entre TB e MF tem sido relatada nas últimas décadas, apesar de sua patogênese continuar obscura. **Materiais e métodos:** Revisão de prontuário e exames de modo retrospectivo (ambulatório de TMO do HC-UFPR), com pesquisa bibliográfica (bases de dados: SciELO, MEDLINE e LILACS). **Relato de caso:** Paciente masculino, 23 anos, previamente hígido, proveniente do MT. Encaminhado em março de 2013 por pancitopenia sem causa definida. Quadro clínico há três meses com gengivorragia, astenia progressiva e petéquias; tratado com suporte transfusional. Estava neutropênico e febril à admissão, sem foco e com culturas negativas. Exames: Hb 7,4 g/dL, Ht 20,6%, leucócitos 1.320/µL, neutro 580/µL (86%), linfo 554/µL, Plaq 8.000/µL, reticulócitos 0,32%, LDH 327 U/L, BT 2,72 mg/dL (BI 2,07 mg/dL); Coombs D+; sorologias não reagentes, com função renal/hepática normais. Biópsia (bx) de MO: celularidade de 100%, relação M:E -2:1, aumento difuso da trama reticulínica (MF grau 2, escala 0-3). Mielograma: 12% células linfoides, 32% eritroides e 56% mieloides, células em todas as fase de maturação. Megacariócitos + e normais. Imunofenotipagem: n.d.n. Citogenética:

46XY [20]. Pesquisas das mutações BCR/ABL e JAK2 negativas. Sem sinais evidentes de causas secundárias (inclusive infecciosas), o paciente foi diagnosticado com MF primária (critérios maiores e menores OMS/2008), risco intermediário 2 (3 pontos) pelo *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS), elegível ao TCTH alogênico. Sem doador familiar, foi iniciada busca de doador não aparentado (NAP) hiperurgente. Em janeiro de 2014, encontrava-se em preparação para TMO NAP, quando evoluiu com quadro de lombalgia e parestesia em MMII. Realizada TC de coluna lombar: coleção líquida na altura de L3-L4 + destruição óssea; punção do abscesso: tecido fibroconjuntivo com inflamação crônica granulomatosa e necrose caseosa, bacilos álcool ácido resistentes + (BAAR). Com o diagnóstico de doença de Pott, o esquema antituberculínico foi iniciado. Após 3 meses, houve melhora significativa: Hb 16,6 g/dL; leucócitos 11.890/µL, 63% neutro e 28% linfo; Plaq 88.000; provas de hemólise sem alterações. Em agosto de 2014, houve reavaliação de bx de MO, com trama reticulínica discretamente aumentada (MF: 1). Diante da melhora clínica e laboratorial, optou-se por tratamento conservador. Em janeiro de 2016: Hb 15,9 g/dL, Ht 49,3%; leucócitos 7.440/µL, 1.956/µL neutro e Plaq 258.000/µL. Bx de MO: hipercelular e ausência de fibrose (MF: 0). O paciente apresenta-se assintomático até o momento da descrição deste relato e em acompanhamento ambulatorial no serviço de Hematologia. **Discussão:** MF e TB coexistem na literatura médica há mais de 70 anos. Neste relato de caso, a melhora hematológica alcançada após três meses de tratamento reforça a possibilidade de que a fibrose pode ser secundária a doenças infecciosas cujas manifestações clínicas podem ser escassas e tardias, embora com desfecho favorável se tratadas corretamente. A importância de causa secundária na doença mieloproliferativa não pode ser subestimada, como a compreensão de que a natureza da fibrose deve ser melhor investigada, especialmente em casos atípicos.

168. AVALIAÇÃO DAS MICROPARTÍCULAS DE ORIGEM ENDOTELIAL ENTRE MULHERES NÃO PORTADORAS E PORTADORAS DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO SOB TRATAMENTO

Cicarini WB[a], Ferreira KS[a], Campos FMF[a], Alves LCV[a], Loures CMG[a], Dias AFMP[b], Consoli RV[b], Neiva CLS[b], Toledo VPCP[a], Carvalho MDG[a]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Grupo Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é caracterizado por ser uma doença que envolve o tecido conjuntivo, de caráter inflamatório e multissistêmico, podendo ser caracterizada pela produção de diversos autoanticorpos e depósitos teciduais de complexos antígeno-anticorpo circulantes. Uma característica geral de endotélio e de outras células ativadas é a sua capacidade de formar fragmentos derivados de membrana que são denominados micropartículas (MPs), as quais são liberadas durante a ativação celular e apoptose. Estas MPs expressam fosfolípides carregados negativamente, que fornecem uma superfície pró-coagulante que pode ativar a cascata de coagulação. Além disso, as MPs transportam lípides pró-inflamatórios e componentes de membrana que podem induzir a apoptose celular. Vários distúrbios, com tendência trombótica, estão associados ao aumento do número de MPs circulantes. As MPs de células endoteliais podem desencadear ativação de neutrófilo e estimular a coagulação, atuando como potentes indutores pró-inflamatórios que afetam a função do endotélio. Desta maneira, estes fragmentos *in vivo* podem estar envolvidos na regulação da coagulação e função vascular. **Objetivo:** Avaliar as MPs de origem endotelial entre mulheres não portadoras e portadoras de LES em tratamento, portadoras ou não de nefrite lúpica, como potenciais marcadores de evolução da doença. **Métodos:** Este estudo, do tipo transversal, compreende 3 grupos, com faixas etárias similares, do sexo feminino. Grupo 1: mulheres não portadores de LES (grupo controle) e nenhuma outra doença autoimune. Grupo 2: mulheres portadoras de LES em tratamento, com atividade baixa da doença; score do SLEDAI ≤ 4. Grupo 3: mulheres portadoras de LES com atividade moderada/alta da doença; score do SLEDAI > 4. O plasma citratado foi ultra centrifugado para obtenção do plasma livre de plaquetas (PLP). Após a centrifugação para obtenção do PLP, o sobrenadante continha as MPs. As MPs foram incubadas com o anticorpo monoclonal anti-CD51/61 e com o anticorpo antianexina V. A quantificação e a fenotipagem de MPs foram realizadas por ensaio de citometria de fluxo. **Resultados:** Houve uma diferença significativa com relação ao número de MPs de origem endotelial entre o grupo controle e os dois grupos de portadoras de LES (p = 0,0178) e entre o grupo controle e o grupo de portadoras de LES com atividade moderada/alta (p = 0,0074). Houve correlação entre o número de MPs e a idade (p = 0,0123; r = -0,3385) e entre o número de MPs e o SLEDAI (p = 0,0377; r = 0,2785). **Conclusão:** Os dados do presente estudo, aliados aos da literatura, sugerem que as MPs de origem endotelial são bons biomarcadores de prognóstico no LES. **Agradecimentos:** CNPq, CAPES e FAPEMIG.

169. DOENÇA DE CASTLEMAN MULTICÊNTRICA EM HIV POSITIVO: A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Argani IL, Mauad VAQ, Borducchi DMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: A doença de Castleman (CD) corresponde a um grupo heterogêneo de doenças linfoproliferativas CD20+, muito associado a pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana e/ou HHV-8. É subdividida em ao menos duas variantes clínicas distintas (unicêntrico e multicêntrico), com prognósticos muito diferentes, e pode estar associada a outras malignidades, incluindo sarcoma de Kaposi, linfomas e síndrome POEMS. Com incidência crescente, vem ganhando importância entre os pacientes de HIV, na era TARV. **Relato de caso:** Paciente masculino, 47 anos, HIV positivo desde 1994, uso de tenofovir, Biovir® e Kaletra® regularmente, sem outras comorbidades. Dá entrada pela cirurgia geral em 10 de junho de 2010 para avaliação de desconforto e pequena massa em região inguinal. Em exame físico: múltiplas linfonodomegalias, principalmente em região inguinal e cervical, a maior de 30 x 11 mm. Em março de 2011, já se apresentava com queixa de febre, emagrecimento de 2 kg em um mês e sudorese noturna eventual, alem de mal-estar geral. Em 14 de abril de 2011, chega ao ambulatório de Hematologia sob HD de linfoma, traz resultado de biopsia que não evidenciou processo neoplásico, apenas hiperplasia reacional. Dado quadro altamente sugestivo, optase por repetir biópsias. É realizada nova biópsia, desta vez de massa inguinal, que tivera aumento recente de tamanho. Segue laudo da biópsia: CD20 clone L26 positivo em centros germinativos, CD3 policlonal positivo perifolicular, CD68 clone KP1 positivo em histiócitos nos sinusoides e CD 138 clone MI15 positivo em plasmócitos. Com laudo sugestivo de doença de Castleman, forma hialino vascular. Proposto tratamento com ciclofosfamida + prednisona, ciclos a cada 21 dias e iniciado bactrim prolático. Paciente tolera bem ciclos, com queixas leves de náusea e insônia. Após tratamento, tem remissão clínica dos sintomas. Em junho de 2013, retorna com queixas semelhantes e progressão da linfonodomegalia inguinal. Apos nova biópsia, realizado novo protocolo de tratamento com rituximab + predinisona, com melhora importante nas queixas e sem sintomas. Segue em acompanhamento ambulatorial. **Discussão:** Dado o aumento da incidência já comentado, história natural variável e potencial gravidade, a correta identicação e diagnóstico são essenciais para o tratamento e seguimento adequados. A inclusão desses pacientes em protocolos de estudo é fortemente recomendada.

170. LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA, A IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE: RELATO DE CASO

Cavallari M[a], Mauad VAQ[a], Spazani G[a,b], Namura JJ[a], Borducchi DMM[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil*
[b] *Hospital Estadual Mário Covas, Santo André, SP, Brasil*

Introdução: A linfo-histiocitose hemofagocítica (LHF) se dá pela hiperativação imune. Entre os fatores de risco estão infecções virais e gatilhos relacionados à imunodeficiência, em especial infecção pelo HIV. Pode ainda ser desencadeada por *triggers* infecciosos diversos, como bactérias gram negativas, micobacterioses disseminadas, parasitoses e infecções fúngicas. Apresenta-se como uma síndrome febril com acometimento multiplo de órgãos, assemelhando-se a infecções, hepatite ou encefalite. Hemofagocitose é um achado altamente sugestivo, não essencial, nem patognomônico. Diagnóstico confirmando mutação genética específica ou pelo menos 5/8 critérios diagnósticos da Sociedade de Histiocitose. **Relato:** IIS, 48 anos, masculino, natural de Pernambuco, procedente de Santo André; paraparesia desproporcionada há 10 dias e perda de 11 kg no período. HIV positivo há 15 anos, abandono de tratamento há 5 anos, CD4 na admissão de 31/mm^3 e carga viral de 494.526 cópias/mm^3 (log 5,69). Exame físico: distensão abdominal moderada, fígado aumentado, baço percutível em RCE, força G II MIE e G III MID, com hipocinesia vibratória e tátil. Laboratoriais: Hb 7,0 g/dL; plaquetas 114.000/mm^3; leucóci-

tos de 2.140/mm³, INR 1,29; ureia 38 mg/dL; creatinina 1,38 mg/dL; Bt 2,06 mg/dL; Bd 2 mg/dL; AST 128 U/L e ALT 100 U/L; γ-GT 1.589 U/L; FA 763 U/L; DHL 1.136 U/L. Parvo B19 IgG +; IgM –; demais sorologias e culturas negativas. LCR sem alterações. RNM abdome: imagens hipoatenuantes em parênquima esplênico, hepatoesplenomegalia homogênea. Iniciamos investigações LHF: ferritina de 7.996 ng/mL; triglicérides jejum 279 mg/dL; brinogênio 265 mg/dL; mielograma: sem sinal evidente de hemofagocitose; atividade NK 0,47%; Hb 7,2 mg/dL; Pqt 78.000/mm³; CD 25 3220 U/mL, fechando, assim, 7 critérios para a SHF. Iniciamos tratamento segundo protocolo. Evoluiu com RNC; encaminhado à UTI, evolui para óbito após 15 dias. **Discussão:** Tratando-se de uma síndrome de difícil diagnóstico e alta letalidade, onde o diagnóstico precoce é essencial para tratamento adequado, casos como esse vêm salientar a hipótese do conhecimento dessa doença e sua triagem em grupos específicos, para possibilitar maior sobrevida nesse grupo de pacientes. **Conclusão:** Com a maior sobrevida dos pacientes HIV positivos na era TARV, a LHF vem ganhando importância. Sugerimos triagem ativa em pacientes de risco, de modo a possibilitar o diagnóstico preciso e início imediato da terapia, visando a melhores resultados.

171. NEUTROPENIA FEBRIL INDUZIDA POR LEVAMISOL: RELATO DE CASO

Santos GBF[a], Frutuoso LL[a], Alvarenga IBMP[a], Borges VEL[a], Araújo CBS[a], Mendonca LFP[a], Silva JLM[a], Xavier FD[a,b], Ferreira FSB[a,b]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Centro de Oncologia, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Relatar um caso de neutropenia febril recorrente em paciente adulto em uso de levamisol. **Material e métodos:** Anamnese, consulta ao arquivo médico do paciente e revisão bibliográfica. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 57 anos, com histórico de dois episódios de amigdalite supurativa, precedida do uso de levamisol para tratar herpes labial em fase de pródromo. Evoluiu com sintomas de astenia, calafrio e febre aferida de 39°C. Hemogramas repetidos confirmaram uma neutropenia importante. Em duas ocasiões, necessitou de internação para antibioticoterapia de amplo espectro. Na primeira, foram realizados um mielograma e uma biópsia de medula óssea, que excluíram neoplasia hematológica e confirmaram o diagnóstico de agranulocitose. Na segunda, necessitou de suporte em UTI para reversão de sepse grave. **Discussão:** A agranulocitose induzida por fármacos, entre eles o levamisol, é bem conhecida na literatura. Introduzido em 1966, esse anti-helmíntico também foi empregado por suas propriedades imunomodulatórias; entretanto seu uso tem sido desaconselhado, em alguns países, por estar associado a episódios de agranulocitose. A ocorrência de neutropenia decorrente do uso crônico de cocaína adulterada com levamisol tem sido amplamente descrita. No entanto, relatos de neutropenia febril após o uso episódico de levamisol são escassos. É importante salientar que o paciente utilizava a droga sem prescrição médica, não tendo informado o fato à equipe de saúde, por considerá-la inócua. **Conclusão:** Após traçar um paralelo entre o arquivo médico do paciente e seu histórico do uso de levamisol, bem como proceder com investigação laboratorial, a hipótese diagnóstica de neutropenia cíclica foi descartada, e chegou-se à conclusão de que os episódios de neutropenia febril eram desencadeados pelo uso do fármaco. Após a interrupção do uso de levamisol, o paciente não apresentou novos episódios.

172. GRANULAÇÕES TÓXICAS NO HEMOGRAMA E SUA IMPORTÂNCIA PARA O DIAGNÓSTICO DE SEPTICEMIA

Devido KC, Lins NCO, Lereno SA, Ogusuko DA, Savoldelli RD

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Associar a presença de granulações tóxicas no hemograma a pacientes suspeitos de septicemia, com o resultado das hemoculturas positivas. A sepse é a causa mais comum de admissão em unidades de terapia intensiva (UTI). É resultado de uma complexa interação entre o microrganismo infectante e a resposta imune. Ocorre agravamento clínico-patológico na disseminação do agente agressor no sangue, que pode ser diagnosticado pelo exame de hemocultura. Por sua vez, também temos alterações hematológicas, leucocitose e neutrofilia. A produção e a ativação aumentada de neutrófilos circulantes podem resultar em lesões teciduais sérias, que, em última análise, podem levar à falência múltipla de órgãos. Essa ativação pode ser observada por meio de alterações morfológicas destas células, no sangue periférico, pela presença de granulações tóxicas. **Materiais e métodos:** Foi realizado levantamento dos dados a partir do indicador de sepse, com análise retrospectiva dos laudos de hemograma de pacientes com hemocultura positiva, internados em hospital de médio porte no ABC paulista, no período de janeiro a maio de 2016. Os hemogramas e as hemoculturas foram realizados por metodologia automatizada e submetidos a uma análise microscópica e microbiológica para identificação da presença de granulações tóxicas e do tipo de agente agressor, respectivamente. Todos os pacientes no presente estudo eram adultos, com idade variada. **Resultados:** Durante o período, 149 casos foram diagnosticados com suspeita de sepse. Do total analisado, somente 58 obtiveram hemoculturas positivas. Entre estes, 31 apresentaram granulações tóxicas no hemograma, enquanto os demais (27) não apresentaram essas granulações, mas 11 casos apresentaram leucocitose e dosagem de ácido lático superior aos valores de referência. **Discussão:** A microscopia do hemograma demostra sua importância para pacientes com suspeita de sepse na análise dos neutrófilos, podendo auxiliar no diagnóstico prévio quando correlacionada com outras alterações do hemograma. Os grânulos de neutrófilos normais são granulações acidófilas, finas e delicadas. As granulações tóxicas são pequenas formações em grânulos que aparecem no citoplasma dos neutrófilos e refletem uma perturbação da maturação dos mesmos, com persistência dos grânulos azurófilos nos estádios celulares maduros, ou podem ainda ser o resultado da endocitose de agentes tóxicos (bactérias, proteínas séricas desnaturadas), com formação de novos grânulos anormais. **Conclusão:** A análise dos resultados sugere que existe associação entre a presença de granulações tóxicas e a suspeita de septicemia, pois 53% dos pacientes que tiveram sua hemocultura positiva apresentaram granulação tóxica no hemograma. Para os outros 47% que tiveram sua hemocultura positiva, porém, sem granulação tóxica, foi realizado um levantamento dos agentes detectados, percebendo-se um alto índice de microrganismos coagulase negativa, que são considerados quase sempre como contaminantes. Contudo, clinicamente é sabido que não é possível, apenas com os resultados de presença ou ausência de granulações tóxicas, associar estes dados a uma suspeita de septicemia, sendo necessária a associação dessas a outras alterações hematológicas no hemograma, como a presença de leucocitose, neutrofilia, desvio à esquerda, plaquetopenia e anemia, bem como resultado da hemocultura e elevação do ácido lático.

173. DOENÇA INFLAMATÓRIA IGG4 RELACIONADA EM PACIENTE COM DIAGNÓSTICO PRÉVIO DE LINFOMA FOLICULAR

Neves DCF, Reckziegel DA, Franca MP, Recôva VL, Nonino A, Vasconcelos RS, Xavier FD

Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Descrever caso de doença inflamatória IgG4 relacionada, patologia rara, porém importante diagnóstico diferencial de doenças linfoproliferativas. **Material e métodos:** Revisão de literatura e relato caso de paciente masculino acompanhado no Serviço de Hematologia do Hospital de Base do Distrito Federal. **Resultados:** Paciente RAS, 70 anos, em acompanhamento no HBDF desde novembro de 2012, com diagnóstico de linfoma folicular, tendo feito tratamento com 6 ciclos de R-CHOP, com resposta completa. Em fevereiro de 2016, evoluiu com exoftalmia progressiva, proptose e quemose bilaterais, mais intensas à direita, com diminuição da acuidade visual. Exames laboratoriais em fevereiro de 2016: hemoglobina = 15,1, hematócrito = 46, leucócitos = 4.800 (neutro = 1.700, leucócitos = 1.900, plaquetas = 201k); Cr = 1,52, U = 32, glicemia = 83, PT = 9,1, Alb = 3,58, gama = 3,02; TGP = 14, TGO = 19. Tomografia de órbita de março de 2016 evidenciando lesão expansiva, de aspecto infiltrativo em espaços intra e extraconal de ambas as órbitas, sendo maior do lado direito, onde há comprometimento das pálpebras superior e inferior; músculos extrínsecos infiltrados pela lesão; complexo nervo bainha nervo óptico-bainha livre do lado esquerdo e envolvido à direita. Anatomopatológico de maio de 2016: "proliferação de pequenos linfócitos em órbita direita" e imuno-histoquímica: "achados morfológicos compatíveis com doença inflamatória IgG4- relacionada". Dosagem de IgG 4 68.200 mg/L (valor de referência: 84 a 888 mg/L). Foi iniciada terapêutica com prednisona 1 mg/kg; atualmente em desmame. O paciente vem apresentando melhora importante, com redução progressiva da lesão. **Discussão:** A doença inflamatória relacionada a IgG4 é uma condição fibroinflamatória multiforme, descrita recentemente, caracterizada por lesões tumefativas, infiltrado linfoplasmocitário rico em IgG4, fibrose estoriforme e,

frequentemente, dosagem sérica de IgG4 elevada. As principais apresentações desta condição multiforme, que frequentemente atinge mais de um órgão, incluem: a) Tipo 1 pancreatite autoimune; b) doença da glândula salivar; c) doença orbital, muitas vezes complicada por proptose, o envolvimento dos músculos extra-oculares, ou outro pseudotumor orbital; d) fibrose retroperitoneal, que pode ocorrer no contexto mais amplo de periaortite crônica e, muitas vezes, pode afetar os ureteres, levando a hidronefrose e lesão renal. Essa doença geralmente ocorre mais comumente em homens de meia-idade e mais velhos. A patogênese é mal compreendida. O diagnóstico baseia-se em resultados de biópsia que demonstram os achados histopatológicos característicos e coloração imunohistoquímica. O nível de IgG4 é elevado acima do limite superior do normal na maioria dos pacientes. Achados de imagem característicos na tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética ou PET-scan incluem infiltração de órgãos difusa e focal e encaixe por tecido inflamatório e fibrose. A maioria dos pacientes responde aos glicocorticoides dentro de algumas semanas. **Conclusão:** O caso apresentado encontra-se na faixa etária comum para a condição, apresentou manifestações clínicas e laboratoriais compatíveis, além de apresentar boa resposta à terapêutica instituída. O diagnóstico é difícil, por ser uma condição rara, porém deve ser ponderado diante da suspeita de doença linfoproliferativa.

174. ATIVIDADE DE ADENOSINA DESAMINASE EM PLAQUETAS DE GESTANTES NORMOTENSAS E COM PRÉ-ECLÂMPSIA

Jantsch MH, Almeida TC, Silveira KL, Carli LF, Pereira K, Soares PB, Donboski J, Silva JEP, Leal DBR

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

A pré-eclâmpsia é uma síndrome multifatorial, caracterizada pela elevação da pressão arterial, proteinúria patológica e edema após a vigésima semana de gestação. A síndrome de pré-eclâmpsia está associada à disfunção vascular, bem como à exacerbação da coagulação. Existem ectoenzimas, como a adenosina desaminase (ADA), que regula as concentrações de adenosina circulantes, sendo importante na manutenção da homeostase. Desse modo, o objetivo deste estudo foi avaliar a atividade da E-ADA em plaquetas de mulheres não gestantes, gestantes normotensas e com pré-eclâmpsia. Para a realização deste estudo, o sangue periférico foi coletado de 50 pacientes, e as plaquetas foram isoladas conforme método descrito na literatura. A atividade da E-ADA foi determinada pela produção direta de amoníaco quando a E-ADA atua no excesso de adenosina. As pacientes foram divididas em três grupos: gestantes com pré-eclâmpsia (n = 16), gestantes normotensas (n = 17) e voluntárias não gestantes (n = 17), as quais foram selecionadas a partir do Centro Obstétrico e no Centro de Ginecologia do Hospital Universitário de Santa Maria (RS), e nos Postos de Saúde Erasmo Crossetti e Wilson Noal, localizados na cidade de Santa Maria. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria (CEP-UFSM) sob o número 42347615.6.0000.5346, e todas as participantes assinaram o Termo de Consentimento. Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste ANOVA de uma via. As diferenças foram consideradas significativas quando a probabilidade foi de $p < 0,05$. Os resultados demonstraram uma redução significativa de 57,84% ($p < 0,001$) no grupo de gestantes normotensas e uma diminuição de 43,68% no grupo de gestantes com pré-eclâmpsia quando comparadas ao grupo de não gestantes. Alterações na E-ADA têm sido associadas a doenças em que há envolvimento da imunidade celular. Embora a gravidez seja um estado fisiológico, associa-se à imunidade celular deprimida. Essa redução pode ser relacionada à depressão das células imunológicas durante a gravidez, uma vez que as concentrações mais elevadas de E-ADA são encontradas em linfócitos e monócitos. Além disso, outra justificativa para o decréscimo da E-ADA seriam as elevadas concentrações do estradiol e o cortisol durante a gravidez, os quais têm sido relatados como inibidores da atividade da E-ADA. A diminuição da atividade da E-ADA encontrada neste estudo pode levar a um aumento da concentração de adenosina na circulação do sangue. A adenosina, que é o produto da degradação de nucleotídeos de adenina, atua como um vasodilatador e inibe a agregação de plaquetas. Sendo assim, sugere-se esse processo como um mecanismo compensatório durante a gestação, uma vez que a redução da atividade da E-ADA modula a imunidade frente ao aumento da adenosina, o que influenciaria a produção de citocinas e evitaria uma possível trombocitose. **Financiamento:** CAPES, FAPERGS.

175. SÍNDROME DE FELTY – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL NA HEMATOLOGIA

Tagliari G, Zanotelli C, Fassina KZ, Capra MEZ, Vilela LP, Schuh H, Vidor S, Fenili AC, Moreno FL

Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A síndrome de Felty (SF) é caracterizada por neutropenia e esplenomegalia em pacientes com artrite reumatoide (AR) soropositiva. Trata-se de diagnóstico incomum, e ocorre em pacientes portadores de AR de longa evolução, com importante destruição articular e deformidades, além de manifestações extra-articulares exuberantes. A esplenomegalia pode ser de tamanho variável. Em paciente com AR e neutropenia, faz-se necessário o diagnóstico diferencial com outras doenças hematológicas: mielodisplasias, aplasias, linfomas, anemias megaloblásticas e, principalmente, leucemia de grandes linfócitos granulares. Em virtude disso, biópsia de medula óssea é recomendada para uma melhor avaliação da hematopoiese. Os achados na medula óssea podem evidenciar desde normocelularidade até hiperplasia mieloide e parada de maturação celular, sendo esses os achados mais comuns. O tratamento baseia-se em relatos de casos, não havendo estudos clínicos randomizados. A granulocitopenia na FS pode melhorar quando AR é tratada com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARDS). Tais medicamentos podem reverter anormalidades subjacentes dos sistemas imunológico e reticuloendotelial. O metotrexato (MTX) costuma ser a droga de primeira escolha. Geralmente administra-se fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) no tratamento de granulocitopenia, cujo objetivo é facilitar a resolução e prevenir infecções bacterianas. A esplenectomia é indicada principalmente para pacientes com granulocitopenia grave e refratária, e com infecções recorrentes, apesar da terapêutica instituída. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com artrite reumatoide, com manifestações não agressivas da doença, que evolui com síndrome de Felty, sendo este um diagnóstico diferencial importante das doenças hematológicas. **Relato de caso:** Paciente DF, masculino, 61 anos, diagnóstico AR há mais de 30 anos, sem acompanhamento médico, mas em uso de prednisona 10 mg por conta própria há pelo menos 12 anos. Evoluiu com desvio ulnar de artelhos de ambas as mãos, espessamento de 2° e 3° metacarpofalangeanas bilateralmente, sem grandes deformidades, sinovites ou nódulos reumatoides. Procurou atendimento por mal-estar e febre, evidenciando bicitopenia. Sorologias negativas, anti-CCP positivo. Ultrassonografia de abdome com esplenomegalia. A biópsia de medula óssea revelou hipercelularidade às custas de todas as linhagens, com alterações na disposição dos megacariócitos, sem infiltração leucêmica. Em decorrência dos achados clínicos e dos exames complementares, iniciou tratamento com MTX e ácido fólico. Apresentou boa evolução clínica e recuperação das contagens leucocitárias, e segue em acompanhamento ambulatorial. **Conclusão:** A síndrome de Felty geralmente está associada a quadros mais graves da AR e, por ser uma síndrome rara, este caso reforça a necessidade dessa patologia fazer parte da lista dos diagnósticos diferenciais em Hematologia.

176. CORRELAÇÃO ENTRE A VELOCIDADE DE HEMOSSEDIMENTAÇÃO AUMENTADA E PRESENÇA DE NEUTROFILIA EM PACIENTES DA CIDADE DE TERESINA (PI)

Silva RM[a], Alves MP[b], Souza FM[b], Fernandes HF[b]

[a] *Centro Universitário UNINOVAFAPI, Teresina, PI, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Piauí (UFPI), Teresina, PI, Brasil*

Objetivos: Avaliar a correlação entre velocidade de hemossedimentação e presença de neutrofilia em pacientes atendidos em uma clínica da rede privada da cidade de Teresina (PI). **Material e métodos:** A pesquisa foi conduzida em um Laboratório de Análises Clínicas, localizado na cidade de Teresina (PI). Foram selecionados 150 pacientes com VHS aumentado. Os resultados foram extraídos da base de dados do laboratório por meio do sistema de laboratório de análises clínicas SISAC. Foram incluídos os pacientes que, além do VHS, tivessem realizado hemograma. **Resultados:** O grupo estudado foi composto por 150 pessoas. Destes, 59,3% (n = 89) eram do sexo feminino, e 40,7% (n = 61) eram do sexo masculino. As idades variaram entre 7 a 89 anos, sendo que 42,6% (n = 64) tinham mais de 60 anos e 57,4% (n = 86). Dos pacientes estuda-

dos, observou-se que 28,6% (n = 43) apresentaram hemograma com neutrofilia, sendo que destes, 27,9% (n = 12) eram hemogramas de pacientes com idade superior a 60 anos. Ou seja, a maioria dos idosos com VHS elevado apresentou hemograma sem neutrofilia, sendo 72,1% (n = 42). **Discussão:** O presente estudo mostrou que a velocidade de hemossedimentação encontra-se alta nos pacientes sem causa definida, pois estes valores elevados não acompanharam o aumento na contagem de neutrófilos. Podemos acreditar que, realmente, o VHS esteja acima do valor de referência normal, mesmo o paciente estando saudável. Segundo estudos, idosos saudáveis e doentes demonstraram que há um aumento nos valores de VHS com a idade, mas fica claro que, como as condições clínicas nas pessoas idosas são geralmente obscuras, deve-se investigar os valores elevados do VHS, mesmo quando os pacientes são assintomáticos. O VHS eleva-se com o envelhecimento, variando de amplos limites, entre 12 a 50 mm/h, sem causa definida. **Conclusão:** A velocidade de hemossedimentação das hemácias é influenciada por diversos fatores, tais como proteínas de fase aguda e processos infecciosos, além de eventual anemia. Este trabalho demonstrou que fatores inespecíficos, como a idade, também podem influenciar no resultado do exame. Quando comparados os valores de VHS com a elevação na contagem de neutrófilos, verificamos que não houve uma correlação proporcional dos valores, pois apenas 27,9% dos pacientes apresentaram neutrofilia. Evidentemente, o estudo com um maior número de pacientes mostraria resultados mais representativos desta população. Deste modo, sugerimos um estudo posterior com maior quantidade de indivíduos. Sendo assim, verificamos que o VHS deve ser usado apenas como auxiliar no diagnóstico, pois o mesmo mostrou ser inespecífico, havendo uma elevação do seu valor sem causa definida em pacientes com idade superior a 60 anos.

177. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA LEPTOSPIROSE ÍCTERO-HEMORRÁGICA NAS REGIÕES DO BRASIL

Melo BCO, Araújo NRA, Silva AVME, Moraes DM

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), São Luís, MA, Brasil

Objetivo: Este trabalho objetiva traçar o perfil epidemiológico da leptospirose íctero-hemorrágica de modo comparativo entre as regiões do Brasil. **Metodologia:** Foi realizada uma pesquisa de abordagem quantitativa observacional, do tipo transversal, a qual foi baseada em dados estatísticos fornecidos pelo DATASUS. **Resultados:** No período de 2008 a 2015, houve um total de 89.491.738 casos, com prevalência de pessoas de etnia branca (32%) e do sexo feminino (59,27%). O valor médio por internação foi R$ 1.027,60; a média de permanência de 5,7 dias. De 2009 a 2011, a região Norte apresentou 107 casos, que correspondem a 8,64% do total. Foi observada na região Nordeste uma incidência de 326. O maior número de casos ocorre nas regiões Sul e Sudeste, que apresentaram, respectivamente, 364 e 408 casos de internações, apresentando prevalência a região Sudeste. Houve um aumento de 42% de casos na região Sudeste entre 2009 e 2011, o que corresponde a uma explosão epidêmica. **Discussão:** O aumento do número de casos na região Sudeste associa-se a uma elevação da concentração urbana e falta de medidas públicas eficientes que alcancem as populações mais carentes, visto que esta doença está diretamente associada às condições sanitárias e a um grande número de roedores infectados. Isso pode ser consequência, também, da expansão da rede de atendimento e das redes de informação, que permitiram uma notificação melhor dos casos, sendo os suspeitos de notificação compulsória no SINAN. Por outro lado, o baixo número de casos aparentes da região Norte relaciona-se à subnotificação da doença, que se deve em parte à dificuldade de confirmação de diagnóstico – de acordo com Verena Maria Mendes de Souza et al. em uma publicação na Revista de Saúde Pública –, apesar da íctero-hemorrágica ser de notificação compulsória no Brasil, sendo endêmica em todas as regiões e epidêmica em todos os períodos chuvosos. A grande incidência dessa bacteriose deveria despertar mais medidas públicas para evitar tal doença. A subnotificação minimiza aparentemente a gravidade da doença no país e reduz as medidas preventivas que deveriam ser tomadas pelas unidades sanitárias. Por isso, a importância de reunir mais dados, para que se consiga refletir a realidade da doença. **Conclusão:** No Brasil, o Sudeste é a região com maior incidência da síndrome de Weil, por ser este o polo de maior concentração populacional do país. A doença é endêmica em todo o país, e é necessário que haja maior controle de dados, a fim de que a magnitude da doença seja conhecida, para o aumento de práticas de prevenção.

178. MENINGITE POR ENTEROCOCO RESISTENTE À VANCOMICINA EM PACIENTE ONCO-HEMATOLÓGICO: RELATO DE CASO

Schirmer FS, Bosi GR, Pereira MP, Souza MV, Barcelos MN, Donadel JSF, Scherer FF, Taniguchi ANR, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: As doenças onco-hematológicas e sua terapêutica atingem a medula óssea, provocando, muitas vezes, um estado de neutropenia, o que expõe o paciente a um risco aumentado de desenvolver infecções. Em contrapartida, atualmente, os relatos de germes multirresistentes estão aumentando, principalmente pelo uso inconsequente de antibioticoterapia. A associação de pacientes neutropênicos com germes multirresistentes pode ser letal, e suas mais variadas formas de manifestação devem ser reconhecidas. **Objetivo:** Relatar um caso de meningite como manifestação da infecção por germe multirresistente em paciente onco-hematológico. **Relato de caso:** Paciente de 13 anos, masculino, natural e procedente de Rio Grande (RS). Transferido para o Hospital de Clínicas em Porto Alegre em agosto de 2015, onde foi realizado diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) tipo B comum. Paciente com risco intermediário, sem acometimento de sistema nervoso central, iniciou protocolo de tratamento BFM 2009 em agosto de 2015. Durante a consolidação do protocolo BFM 2009, paciente teve recaída isolada em MO, e foi iniciado protocolo de recaída St. Judes R11 em fevereiro de 2016. Paciente com refratariedade ao tratamento de recaída e internação em UTI pediátrica em abril de 2016 por choque séptico de foco pulmonar, sem germe isolado. Ao retornar à unidade de tratamento onco-hematológico, após 3 dias de internação na UTI pediátrica, e realizar exame de rotina (*swab* retal) a fim de detectar colonização de germe multirresistente, foi visto que paciente era colonizado por *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina (VRE). Após melhora clínica, foi iniciada terceira linha de tratamento braço b1 do protocolo EORTC, e no dia 20 do protocolo – já com neutropenia febril tratada –, somente em uso de profilaxias e com presença de mucosite grau IV, paciente iniciou com febre. Iniciada cobertura antibiótica para gram negativo. Hemoculturas deste mesmo dia mostraram crescimento de VRE tanto no cateter central quanto periférico (ao mesmo tempo); associados antifúngico e daptomicina. Dois dias depois, paciente já afebril, mas iniciou com cefaleia importante e, 12 horas após início do sintoma, teve rebaixamento do sensório. Teve admissão na UTI pediátrica novamente, onde foi realizada tomografia de crânio – sem alterações – e feita punção lombar, sem presença de blastos e com pressão de abertura aumentada. Cultura do líquor com presença de VRE; substituída a daptomicina por linesulida, com associação de gentamicina como efeito sinérgico. Paciente, a despeito de todas as medidas de suporte e amplo tratamento antibiótico, evoluiu a óbito 10 dias após internação em UTI pediátrica. **Conclusão:** Infecções por VRE no SNC são extremamente raras, com apenas 38 casos relatados na literatura nos últimos 25 anos. A grande maioria dos casos acomete pacientes onco-hematológicos, com taxas de óbitos altas. É descrito que a melhor opção de tratamento seria o uso de linesulida, pela melhor penetração no sistema nervoso central, mas não existe um consenso sobre o tratamento. Por conta da letalidade da meningite por VRE, dos poucos relatos na literatura e da falta de consenso acerca da melhor terapia, entendemos como importante esta discussão.

179. RESPOSTA DA MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM À COMBINAÇÃO DE DECADRON E TALIDOMIDA

Almeida IBS, Freitas LMM, Freitas APP

Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de investigação de esplenomegalia de grande monta, secundária à macroglobulinemia de Waldenstrom, em paciente masculino idoso, além do tratamento com combinação de decadron e talidomida, tendo resposta favorável em cerca de um mês. **Material e métodos:** Estudo descritivo constando de relato de caso e revisão de literatura nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde. Foram obtidos artigos científicos originais na SciELO e PubMed. O limite temporal foi 2010, e os idiomas escolhidos foram português e inglês. **Resultados:** Paciente masculino, 71 anos, natural de Campos dos Goytacazes (RJ), procurou ambulatório de clínica médica queixando-se

de prostação e tontura. Relata perda ponderal de 20 kg em quatro meses. Recebeu transfusão de concentrado de hemácias para tratamento de anemia severa há cerca de seis meses. Ao exame, paciente apresentou espaço de Traube ocupado com volumosa esplenomegalia. Exames complementares: hemoglobina 5,4 g/dL, hematócrito 16,4%; leucócitos 5.450 mil/mm³, plaquetas 73.000 mil/mm³, imunoglobulina "M" 7.960 mg/dL. Paciente foi encaminhado para nova hemotransfusão, e seus exames apresentaram hemoglobina 6,8 g/dL, hematócrito 22,6%, leucócitos 3.280 mil/mm³, plaquetas 71.000 mil/mm³. Após biópsia de medula óssea, foi confirmado o diagnóstico de macroglobulinemia de Waldenstrom. O tratamento escolhido foi decadron 40 mg 1 cp/semana, talidomida 100 mg 1 cp/dia, omeprazol 40 mg 1 cp/dia e eritropoetina em dias alternados. Após cerca de um mês, o paciente retornou mostrando sucesso no tratamento, com grande melhora nos sintomas iniciais e ganho de peso. Ao exame, não havia mais esplenomegalia, e espaço de Traube estava livre. Um dos marcadores mais importantes caiu bruscamente: imunoglobulina "M" 817 mg/dL. O hemograma mostrava hemoglobina 7,3 g/dL, hematócrito 24,9%, leucócitos 3.440 mil/mm³, plaquetas 107.000 mil/mm³. **Discussão:** A macroglobulinemia de Waldestrom é uma doença rara, que acomete em sua maioria homens acima de 60 anos. Apresenta-se com uma neoplasia de linfócitos B em que as células sintetizam grandes quantidades de IgM (imunoglobulina "M") monoclonal. Altos níveis desse anticorpo se depositam no fígado, baço e nódulos linfáticos, gerando manifestações clínicas com sintomas de hiperviscosidade. Muitos pacientes são diagnosticados apenas quando apresentam sintomas, e os mais comuns são fadiga, fraqueza, sangramento anormal, perda de peso, borramento visual e fenômeno de Raynauld. Também são vistos sinais como hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Por enquanto, a doença ainda não é considerada curável, apenas tratável. Não se deve iniciar tratamento em pacientes que não apresentam sintomas, a fim de evitar efeitos colaterais do mesmo. Pacientes com sintomas de hiperviscosidade devem ser tratados com plasmaférese, para diminuir os níveis de IgM, e quimioterapia com clorambucil, ciclofosfamida, fludarabina, cladribina e rituximabe. **Conclusão:** A macroglobulinemia de Waldenstrom, apesar de não ter cura, apresenta diversas opções de tratamento, que variam de acordo com cada paciente. No nosso caso, foi feita uma combinação de decadron 40 mg e talidomida 100 mg que mostrou efeito sinérgico interessante e, em um mês, o paciente já apresentava significativa melhora do quadro geral e notável diminuição da IgM.

180. CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS (IL-2, IFN-γ E TNF-α) ENVOLVIDAS NA RESPOSTA IMUNE DE PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA-B ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOAM

Carvalho MDPSS[a], Costa AG[a,b,c], Loiola BP[a], Tarragô AM[a,d], Garcia NP[a,d], Fraiji NA[a], Malheiro A[a,d]

[a] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, AM, Brasil*
[d] *Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*

Introdução: As citocinas são proteínas produzidas e secretadas por diferentes tipos celulares, que medeiam reações inflamatórias e imunes. A perda no equilíbrio da produção dessas moléculas pode contribuir para diferentes doenças e induzir as células a um novo comportamento. Durante o quadro leucêmico, o sistema imunológico tem sua função de defesa comprometida em consequência da proliferação exacerbada de blastos clonais na medula óssea, interferindo no processo de maturação das células de defesa e na produção de moléculas circulantes, como as citocinas. **Objetivo:** Descrever o perfil das citocinas pró-inflamatórias (IL-2, IFN-γ e TNF-α) em pacientes da Fundação HEMOAM com leucemia linfoblástica aguda-B ao diagnóstico (D0) e nas fases de indução do protocolo GBTLI-2009 (D8, D15 e D35). **Material e métodos:** Foram coletadas amostras de soro de crianças sem leucemia, enquadradas no grupo controle (28) e com diagnóstico de LLA-B comum (28) *de novo*. As coletas foram realizadas ao diagnóstico (D0) e nas fases de indução do protocolo GBTLI-2009 (D8, D15 e D35) no ambulatório da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas. Ao final das coletas, foi realizada a dosagem das citocinas IL-2, IFN-γ e TNF-α por citometria de fluxo, com a técnica de CBA (*Cytometric Bead Array*). A aquisição das amostras foi realizada no Citômetro de Fluxo *FACSCanto II* (BD), com cálculo das concentrações em pg/mL de cada citocina elaborado com o software *FCAP-Array* (v.3). A análise estatística foi desenvolvida com o programa *GraphPadPrism®* (v.5). **Resultados:** Os resultados demonstram diminuição significativa na concentração sérica da citocina TNF-α no D0, D8, D15 e D35 em pacientes com LLA-B quando comparados ao grupo controle ($p < 0,0001$). Não foram observadas diferenças entre os valores obtidos nos intervalos de tratamento propostos pelo protocolo GBTLI-2009 quando comparado com o D0. Em relação às citocinas IL-2 e IFN-γ, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados, apesar das concentrações séricas de ambas as citocinas serem menores nos pacientes com LLA-B ($p = 0,403$ e $p = 0,761$, respectivamente). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que os pacientes com LLA-B têm uma diminuição na resposta inflamatória quando comparados com indivíduos sem leucemia (controles), bem como nos diferentes tempos da terapia de indução do protocolo GBTLI-2009. Essa alteração no perfil de resposta pode estar associada, ainda, à proliferação tumoral, responsável pela imunossupressão nesses indivíduos. **Apoio:** Fapeam, CNPq, CAPES, HEMOAM.

181. HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Susanna BN, Taveres HDA, Borducchi DMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: As células de Langerhans (CLs) são células dendríticas derivadas da medula óssea, que residem normalmente na pele e linfonodos. A histiocitose de Langerhans (HCL) é uma proliferação clonal de CLs, em um ou múltiplos órgãos (unisistêmica ou multisistêmica). Doença rara, com predomínio para o sexo masculino (3,7:1), tem pico de incidência entre os primeiros 3 anos de vida, sendo o acometimento ósseo o mais comum. Apesar da prevalência na infância, a doença pode acometer pacientes em qualquer faixa etária e, em adultos, é mais comum na terceira década, com comprometimento pulmonar relacionado ao tabaco. O diagnóstico definitivo é feito a partir de achados característicos de CLs na histopatologia, pela presença de grânulos de Birbek (GB) na eletromicroscopia ou pela demonstração de CD1a na imuno-histoquímica (padrão ouro). O tratamento da HCL é controverso e depende da extensão e gravidade da doença no momento do diagnóstico. Nos pacientes com doença multissistêmica e alto risco, é recomendada terapia prolongada e intensiva com vimblastina e esteroides. **Relato de caso:** W.S.V, sexo feminino, 32 anos, tabagista, diagnosticada em maio de 2012 com HCL em região pontina e pulmonar. Na época, a biópsia de pulmão apontou focos múltiplos de proliferação celular de histogênese indeterminada e imuno-histoquímica positiva para proteína S-100 e CD1a, compatível com HCL. Foi tratada com vimblastina e prednisona e classificada como boa respondedora, atingindo RCC. Retornou em fevereiro de 2016 com queixa de cefaleia diária, que melhorava com analgesia simples. Exame de ressonância magnética de sela túrcica indicou aumento de volume do parênquima hipofisário. Hipótese de adenoma hipofisário foi excluída pelo neuroendócrino, e a biópsia contraindicada pela Neurocirurgia. Paciente em seguimento trimestral, sem sinais de progressão da doença. **Discussão:** Trata-se de um caso interessante, uma vez que ocorre fora da faixa etária mais prevalente e existe acometimento de sítio não habitual. Apesar disso, esses são fatores menos impactantes na sobrevida da paciente, sendo o envolvimento multissistêmico e a resposta ao tratamento os principais fatores prognósticos na HCL. Vale ressaltar que a paciente se encontra dentro da faixa etária encontrada na literatura (terceira década de vida), além de apresentar acometimento pulmonar associado a história de tabagismo. **Conclusão:** No caso relatado, observa-se a evolução favorável a partir do tratamento adequado e da resposta terapêutica satisfatória, apesar da manifestação fora do pico de incidência etária, e do comprometimento pulmonar e de SNC.

182. CARACTERÍSTICAS E EVOLUÇÃO DOS PACIENTES COM FORMAS AGRESSIVAS DE LEUCEMIA/LINFOMA DE CÉLULAS T DO ADULTO TRATADOS NO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Gonzaga Y, Dobbin J, Passos J, Bergier L

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

Introdução: A leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) é uma neoplasia rara de células T periféricas, relacionada ao vírus HTLV, endê-

mica no Japão, Caribe e América do Sul, incluindo o Brasil. As formas agressivas (leucêmica e linfomatosa) apresentam prognóstico reservado por conta da resistência aos tratamentos quimioterápicos convencionais, disfunções orgânicas, hipercalcemia e complicações infecciosas. Uma meta-análise de 2010 definiu como tratamento de primeira linha das formas agressivas a combinação de interferon (INF) com zidovudina (AZT). Nas formas leucêmicas, esse seria o tratamento inicial, seguido de transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) nos pacientes elegíveis. Nas formas linfomatosas, além do tratamento antiviral, a poliquimioterapia também estaria indicada em combinação ou não com o tratamento antiviral, antes do TCTH. **Metodologia:** Foram avaliados, retrospectivamente, todos os casos de ATLL agressivos matriculados no Serviço de Hematologia do INCA de janeiro de 2011 a dezembro de 2015. As informações foram obtidas em prontuário médico e registros informatizados. Foram analisados dados demográficos, características clínicas, tratamentos realizados, sua adequação à forma clínica e a evolução dos pacientes. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SPSS versão 21. **Resultados:** Foram identificados 23 pacientes com formas agressivas de ATLL, com idade mediana de 45 anos (28-72), sendo 14 do sexo feminino. De acordo com a classificação de Shimoyama, 13 tinham a forma linfomatosa, e 10 a forma leucêmica. Mais da metade dos pacientes apresentava hipercalcemia (11) e LDH elevado (16) e necessitou de internação no momento do diagnóstico (12). O tratamento inicial mais frequentemente prescrito foi QT com esquema CHOP, com ou sem INF + AZT (13) e INF + AZT isolado (9), e foi considerado adequado para a forma clínica em 19 pacientes (82%). Após o tratamento inicial, apenas 7 pacientes (30%) alcançaram resposta completa e 14 (61%) progrediram. O tempo de seguimento mediano foi de 265 dias, e 12 pacientes faleceram, todos por PD. A sobrevida mediana livre de evento (SLE) e global (SG) foi de 9 e 17 meses, respectivamente (sem diferença estatística significativa entre as formas clínicas). Apenas 2 pacientes foram submetidos ao TCTH (1 paciente vivo, no D+78; o outro faleceu nos primeiros 100 dias pós-TCTH por PD). **Discussão:** Neste estudo, foram analisadas as características clínicas e a evolução dos pacientes com ATLL agressivo tratados em nossa instituição. Apesar das limitações metodológicas, nossos resultados foram semelhantes aos relatados na literatura mundial, com taxas de progressão elevadas e sobrevida global reduzida, mesmo após a incorporação do INF + AZT ao tratamento de 1ª linha. **Conclusão:** O tratamento das formas agressivas de ATLL permanece um desafio. O TCTH parece ser a única opção com potencial curativo, mas a maioria dos pacientes não atinge resposta adequada com o tratamento de 1ª linha ou não é elegível para sua realização.

183. AMILOIDOSE PRIMÁRIA EM PACIENTE COM ANTECEDENTE DE DOENÇA DE CASTLEMAN

Pimenta FF[a,b], Farias DN[a], Vieira GHNR[a], Caminha BL[a], Neto JFB[a], Pimenta MBF[c], Braga GP[a], Medeiros KMP[a], Albuquerque TM[a], Netto JC[a]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil*

Introdução: A amiloidose é uma patologia rara, incidindo em cerca de 50.000 indivíduos por ano, que consiste no depósito de proteínas amiloides em tecidos corporais de forma localizada ou sistêmica. Suas formas mais comuns são a amiloidose primária, na qual as fibrilas amiloides são formadas em consequência do acúmulo de moléculas de cadeias leves, e a secundária, que está associada a doenças inflamatórias como doença de Crohn, osteomielite, lúpus, doença de Castleman e tuberculose. **Relato de caso:** MHV, 58 anos, sexo masculino, solteiro, motorista, natural e procedente de João Pessoa (PB), procurou o ambulatório do Hospital Napoleão Laureano referindo intensa epigastralgia e perda de peso expressiva nos últimos seis meses, portando exame endoscópico do trato gastrintestinal previamente realizado, com laudo afirmando a ocorrência de hiperemia em mucosa gástrica. O paciente tem antecedente de doença de Castleman de localização abdominal, com tratamento concluído há 10 anos. A investigação prosseguiu com a realização de biópsia de fragmentos de mucosa gástrica, detectando material amorfo eosinofílico, de coloração clara, em submucosa e lâmina própria, com positividade para a presença de material amiloide por meio da coloração Vermelho-Congo; biópsia de tecido adiposo abdominal sem particularidades; anatomopatológico da mucosa duodenal relatou deposição intersticial de material amiloide. Na avaliação imuno-histoquímica de fragmentos de mucosa gástrica, o resultado apontou os marcadores CD138 positivo difuso, MUM-1 positivo, lambda positivo e kappa negativo. A eletroforese de proteínas séricas não apresentou nenhuma alteração relevante, com apenas a fração beta (13,7%) levemente excedente aos valores de referência. Dosagens de ácido úrico, bilirrubina total e frações, cálcio, DHL, glicose, AST, ALT, ureia, IgD e β2 microglobulina não mostraram alterações. O hemograma indicou hemoglobina de 11,7 g/dL. Por fim, o exame radiológico de crânio, pelve, úmero e tórax não mostrou anormalidades. Biópsia de medula óssea é aguardada para pesquisa de proteínas amiloides infiltradas no tecido hematopoético. **Conclusão:** A presença de material amiloide com coloração positiva para Vermelho-Congo confirma o diagnóstico de amiloidose nos tecidos gástrico e duodenal. No entanto, o fato de o paciente ter histórico de doença de Castleman nos permite questionar se a patologia pode ser secundária à hiperplasia linfoide prévia. Analisando a imuno-histoquímica, temos a positividade para CD138, indicando a proliferação de plasmócitos; positividade de MUM-1, que é um fator de transcrição para diferenciação plasmocitária, falando a favor de proliferação destas células; positividade para a cadeia leve lambda; negatividade para cadeia kappa. Em associação, estes achados são compatíveis com o diagnóstico de amiloidose primária, doença relacionada com a deposição de cadeias leves monoclonais. Portanto, o quadro não parece ser secundário à doença de Castleman previamente manifestada. As dosagens séricas de ácido úrico, AST, ALT, bilirrubina total e frações, cálcio, DHL, glicose, ureia, IgD e β2 microglobulina inalteradas demonstram ausência de lesão orgânica associada. A hemoglobina reduzida indica a presença de anemia. O resultado das radiografias comprova que não houve infiltração amiloide do tecido ósseo. O paciente aguarda o exame anatomopatológico de medula óssea para estabelecimento de conduta terapêutica.

184. DISPLASIA DE MEDULA ÓSSEA COM TROMBOCITOPENIA REFRATÁRIA COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Bovo PFB, Raboni LA, Prá F, Stefanello B, Nabhan SK, Spinelli BFB, Medeiros LA

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivo: Relatar displasia de medula óssea (MO), com citopenia grave em hemograma, como primeira manifestação de lúpus eritematoso sistêmico (LES), na ausência de outras alterações clínicas. **Materiais e métodos:** Revisão de prontuário e exames de forma retrospectiva (ambulatório do TMO do HC-UFPR), com pesquisa bibliográfica (bases de dados, SciELO, MEDLINE e LILACS). **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 31 anos, previamente hígida, proveniente de Curitiba (PR). Em maio de 2016, encaminhada por quadro de pancitopenia, com plaquetopenia grave refratária à pulsoterapia com corticoide e imunoglobulina em outro serviço. Quadro clínico: há 2 meses com astenia progressiva, gengivorragia e equimoses. Exposição a *Cannabis sativa* e cocaína inalatória, sem contato com medicações, agrotóxicos ou radiação ionizante. Exames: Hb 8,6 g/dL, leucócitos 2.510/µL, neutrófilos 1.883/µL, linfócitos 477/µL, plaquetas 2.000/µL, reticulócitos 42.000/µL, LDH 332 U/L, Coombs direto positivo, ferritina 143 U/L, sorologias não reagentes, dosagens de vitamina B12 e ácido fólico normais. Função renal normal e função hepática alterada. Mielograma: normocelular, megacariócitos presentes e displásicos, com plaquetas diminuídas na extensão. Imunofenotipagem: padrão alterado na maturação neutrofílica, monocítica e eritroide. Citogenética: 46 XX (20 metáfases). Biópsia de MO: celularidade de 90%, megacariócitos aumentados em número e displásicos, reticulina grau 1 Bauermeister e presença de ALIPS, sugestiva de mielodisplasia (SMD). Seguiu acompanhamento para definição e conduta de SMD com dependência transfusional de plaquetas (± 2 x/semana) e piora da função hepática. TGO 793 U/L, TGP 171 U/L, BT 8,5 U/L, BI 6,5 U/L, GGT 547 U/L, FA 292 U/L e KPTT 1,8; internada para controle clínico. Evoluiu com esplenomegalia (13 cm) e hepatomegalia (3 cm RCD), alopécia e mucosite grau 2. Avaliação com Fibroscan® constatou fibrose hepática grau 3, superestimada pelo aumento das transaminases. Sorologia + para EBV IGM, mas PCR viral com baixo número de cópias. Na sequência, apresentou FAN 1/640, padrão nuclear homogêneo. Baseado nos critérios atualizados (7/17), fez-se o diagnóstico de LES: alopécia, úlceras orais, Coombs + sem anemia hemolítica, linfopenia, plaquetopenia, queda do complemento e FAN positivo. Iniciou tratamento com prednisona 40 mg/dia e hidroxicloroquina 400 mg/dia; em dois dias apresentava melhora clínico-laboratorial, aumento progressivo de plaquetas/linfócitos e queda de transaminases/bilirrubinas. Julho

de 2016: Hb 8,3 g/dL, leucócitos 4.500/uL, neutrófilos 3.700/uL, linfócitos 540/uL, plaquetas 137.000/uL, BT 1,0 U/L, LDH 176 U/L, TGO 32 U/L, TGP 69 U/L, KPTT 1,32. **Discussão:** As manifestações hematológicas ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes com LES, porém plaquetopenia grave é observada em menos de 10% dos casos. Neste relato, a apresentação do quadro de LES foi exclusivamente com manifestações hematológicas graves e necessidade transfusional frequente. A avaliação da MO não é realizada rotineiramente em pacientes com LES, mas parece ser um órgão alvo na doença. Estudos demonstram que alguns achados são comuns, como alterações vasculares, aumento da reticulina, dismegacariopoese e presença de grupos de células precursoras com localização anormal (ALIPS). Este relato confirma a importância da investigação de doenças não hematológicas causando pancitopenia e demonstra alterações na MO que podem ser encontradas em um paciente com LES.

185. SÍNDROME DE POEMS – IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE: RELATO DE CASO

Junior RS[a], Costa VCR[a], Silva RC[a], Silva DC[b], Queiroz CR[a], Silva GN[a], Freitas MMP[a], Okada LY[a], Neto JVP[c]

[a] *Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Centro Universitário de Gurupi (UnirG), Gurupi, TO, Brasil*
[c] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Introdução: A síndrome de POEMS manifesta-se na quarta ou quinta década de vida, principalmente em homens. É uma rara neoplasia de células plasmáticas, caracterizada por polineuropatia. A doença – também chamada de mieloma osteoesclerótico ou síndrome de Crow-Fukase – pode acometer múltiplos órgãos e apresentar manifestações clínicas variadas. As principais são as letras do acrônimo POEMS – polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia, proteína M e alterações cutâneas (*skin changes*). Outros achados são lesões osteoescleróticas, derrame pleural, ascite, edema periférico, papiledema, eritrocitose e baqueteamento dos dedos. A causa não é completamente esclarecida, mas suspeita-se que exista uma doença proliferativa monoclonal dos plasmócitos, que produzem anticorpos anormais e acometem sistemicamente o organismo. Não há um tratamento padrão, mas os mais utilizados são radioterapia, quimioterapia ou transplante autólogo de medula óssea, de maneira isolada ou combinada. **Objetivo:** Descrever o caso de um paciente portador de síndrome de POEMS acompanhado na Unidade de Hematologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). O objetivo é alertar sobre a importância do diagnóstico precoce das doenças multissistêmicas que se apresentam com neuropatia periférica, uma vez que o início imediato do tratamento pode evitar o desenvolvimento de sequelas neurológicas irreversíveis. **Material e métodos:** Foi estudado o prontuário de um paciente que recebeu o diagnóstico e tratamento para síndrome de POEMS, atendido no ambulatório de Hematologia do Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). As análises se deram a partir de informações coletadas em seu prontuário, tais como: apresentação inicial da doença, exames de imagem e laboratoriais, tratamento e medicamentos instituídos, além da resposta do paciente e posterior melhora clínica. **Descrição do caso:** Homem, 50 anos, morador de Brasília, relatava parestesia do tipo formigamento em membros inferiores e superiores há 18 meses. Perdeu a capacidade de deambular e usava cadeira de rodas. Ao exame físico, tinha fácies hipocrática, eupneico, afebril, corado, anictérico, acianótico, abdômen escavado às custas de perda de peso, função motora deficitária e polineuropatia periférica. Foram solicitadas eletroneuromiografia dos membros e coleta de líquido cefalorraquidiano. Apresentava lesões osteoblásticas em úmeros, fêmures e clavícula direita, e lesão esclerótica em costela. Firmado o diagnóstico de síndrome de POEMS, foi submetido a ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida e dexametasona. Apresentou melhora progressiva dos sintomas de polineuropatia e quadro clinicamente estável, e recuperou gradativamente a capacidade de deambular sozinho, além de recuperação do apetite e ganho de peso. **Conclusão:** Embora seja uma doença rara, nota-se a importância de um diagnóstico preciso e precoce em relação à síndrome de POEMS, cujas sequelas, principalmente das polineuropatias, são cada vez piores com o passar do tempo – paciente perde gradativamente a sensibilidade e a capacidade motora, inclusive com limitação da locomoção. O diagnóstico pode ser feito com base em critérios objetivos e bem-definidos, e as opções terapêuticas à doença são similares às do mieloma múltiplo, e muito mais eficazes.

186. SÍNDROME HEMOLÍTICA URÊMICA ATÍPICA: RELATO DE CASO

Buka ML, Ganacini PR, Basto ML, Garcia LA, Hirose FF, Furlan AM, Júnior FAAES, Lemes MS, Melo ACG

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Paciente do sexo feminino, 68 anos, encaminhada por tontura, disartria e parestesia unilateral de hemiface e membro superior. A ressonância de encéfalo evidenciava lesões inespecíficas em território posterior. Os exames laboratoriais apresentavam anemia hemolítica não imune, plaquetopenia de 54 mil e esquizócitos (6%). Com hipótese inicial de púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), iniciamos plasmaférese, com melhora parcial do quadro clínico, porém mantinha DHL elevado. Após três meses (depois da retirada do corticoide), obtivemos dosagem de ADAMTS 13 normal (93%). Necessitou de nova internação por infecção urinária e piora de função renal, com creatinina de 5,6. Na ocasião, recebeu heparina não fracionada (HNF), evoluiu com piora da plaquetometria para 15 mil, tromboembolismo pulmonar e múltiplas tromboses venosas profundas. Realizada substituição de HNF por fondaparinux, sem melhora. Manteve DHL elevado, esquizócitos em sangue periférico e evoluiu com necessidade de hemodiálise. Aventada hipótese de síndrome hemolítica urêmica atípica (SHUa); optou-se por iniciar eculizumab. Já no primeiro mês de tratamento, apresentou melhora progressiva da função renal, bem como melhora neurológica, normalização de níveis plaquetários, DHL e esquizócitos. Atualmente, paciente assintomática, em seguimento com nossa equipe e mantendo uso de eculizumab, com função renal totalmente recuperada. **Discussão:** A SHUa é uma ultra rara e grave doença, caracterizada por anemia hemolítica não imune, plaquetopenia e lesões de órgãos -alvo. O termo atípica deve-se a não estar associada à *Escherichia coli*, produtora de toxina shiga. Pode ocorrer em qualquer idade, sendo 50% dos pacientes diagnosticados antes dos 18 anos. É causada por mutações genéticas, que levam à ativação crônica e descontrolada da via alternativa do complemento, ocasionando a microangiopatia trombótica (MAT). A excessiva clivagem desta via culmina na formação exagerada de C3a e C5a, além da formação do complexo de ataque à membrana (C5b-C9), que desencadeia ativação de vias inflamatórias, ativação leucocitária, consumo plaquetário e lesões endoteliais graves. Há indivíduos que apresentam mutações em CFH, CFI e MCP e que não desenvolvem a doença, indicando que um fator ambiental é necessário para desencadeá-la. A investigação das mutações genéticas pode influenciar decisões, incluindo avaliação do risco de recorrência pós-transplante/elegibilidade de doador, aconselhamento genético e seleção de pacientes candidatos à retirada do eculizumab. Com a melhor elucidação sobre a patogênese da SHUa e o desenvolvimento do eculizumabe, um anticorpo monoclonal totalmente humanizado que bloqueia o C5 (final da via do complento), é possível frear a doença. Estudos mostram que quanto mais rápido ocorrer o diagnóstico e a instituição do tratamento, melhor será o desfecho dos pacientes. **Conclusão:** A SHUa e a PTT são grandes desafios na Hematologia quando se trata de diagnóstico e tratamento. A plasmaférese, apesar de mostrar bons resultados na PTT, apresenta limitações na SHUa, pois não muda o *background* da doença. O eculizumabe mostrou maior eficácia do que a plasmaférese na prevenção e no tratamento de episódios de SHUa, e deve ser instituído o mais precocemente possível.

187. IMPACTO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D SOBRE A ATIVAÇÃO TH2 E MAIORES CONTAGENS DE EOSINÓFILOS CIRCULANTES

Andrade AS[a], Ribeiro FM[a], Alves PAS[a], Simonini VRF[a], Filho JTDS[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil*
[b] *Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Fluminense (IFF), Campos dos Gotyacazes, RJ, Brasil*

Introdução: Embora seja conhecida por seus efeitos sobre a homeostase óssea e mineral, a vitamina D é cada vez mais reconhecida como agente imunomodulador. Sua deficiência tem sido associada a doenças imunomediadas, tais como asma, rinite e dermatite atópica. Essas condições alérgicas são mediadas por linfócitos T helper 2 (Th2), que secretam IL-4, IL-5 e IL-13, relacionadas a produção de IgE e reações imunes mediadas por eosinófilos e mastócitos. Tal resposta Th2, por sua vez, pode ser inibida pela vitamina D em diferentes sistemas experimentais. **Objetivos:**

Investigar a associação entre os níveis séricos de vitamina D e a quantidade absoluta de eosinófilos circulantes. **Material e métodos:** Estudo de delineamento transversal envolvendo indivíduos de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, atendidos em um laboratório de patologia clínica, que realizaram dosagens de 25-hidroxivitamina D e hemograma. Na análise estatística, foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para comparação de variáveis contínuas entre amostras independentes. **Resultados:** Foram avaliados 670 indivíduos no ano de 2015. A idade mediana foi de 43 anos (1-95 anos), com predomínio do sexo feminino (79,3%). Os níveis de vitamina D foram estratificados em 4 faixas: deficiência grave (< 10 ng/mL), deficiência (10,1 a 20 ng/mL), insuficiência (20,1 a 30 ng/mL) e suficiência (> 30 ng/mL), distribuídos, respectivamente, nas frequências de 1,3%, 9,6%, 35,5% e 53,6%. A média da contagem de eosinófilos nos 4 grupos foi de 244, 229, 191 e 181/mm^3, respectivamente (p = 0,03). Não houve diferença estatística nos 4 grupos entre as contagem de leucócitos (p = 0,19), neutrófilos (p = 0,21), linfócitos (p = 0,59) e monócitos (p = 0,22). **Conclusões:** Desta maneira, verificou-se que, em uma população não selecionada, indivíduos com deficiência de vitamina D estão em maior risco de desenvolver níveis mais elevados de eosinófilos sanguíneos. Sugerimos, então, sempre considerar as deficiências de vitamina D como diagnóstico diferencial na investigação de níveis aumentados de eosinófilos.

188. LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA EM PACIENTE TRANSPLANTADO RENAL: RELATO DE CASO

Silveira MP, Camargo FS, Silva DE, Lamas SG, Rodrigues MBC, Fernandes RAS, Laraia VL, Lorena YG

Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL), Pouso Alegre, MG, Brasil

Introdução: A linfo-histiocitose hemofagocítica, ou síndrome hemofagocítica (SHF), é uma síndrome rara e agressiva de ativação excessiva do sistema imune. É caracterizada pela proliferação de macrófagos benignos responsáveis por extensa fagocitose de células hematopoiéticas, o que se deve a uma resposta hiperinflamatória que pode afetar a função citotóxica de linfócitos T e das células NK. Essa resposta inflamatória é induzida por uma "tempestade de citocinas" e é caracterizada pela proliferação e ativação de macrófagos no sistema reticuloendotelial. Pode ocorrer como uma doença familiar ou esporádica, podendo ser desencadeada por uma grande variedade de eventos que perturbam a homeostase imune. A infecção é um gatilho comum tanto em pessoas com predisposição genética quanto em casos esporádicos. O diagnóstico de SHF baseia-se em uma combinação de sinais clínicos e biológicos e exige, além de exame histológico/citológico para detecção de hemofagocitose, uma investigação etiológica exaustiva. **Objetivo:** Relatar o caso clínico de um paciente após transplante renal em uso de imunossupressores, que evoluiu com síndrome hemofagocítica, e chamar a atenção para esta síndrome grave que frequentemente é subdiagnosticada. **Material e métodos:** H. G., sexo masculino, 47 anos, transplantado renal há 4 anos por perda renal de causa indeterminada, em uso de azatioprina, tacrolimus e prednisona, deu entrada no serviço com quadro de vômitos, diarreia e inapetência. História de pico febril em dias anteriores. Apresentava pancitopenia grave na admissão, com refratariedade transfusional. Associado ao quadro hematológico, apresentava piora da função renal. A contagem de reticulócitos era diminuída, e a dosagem da vitamina B12 normal. Proteína C reativa baixa. Inicialmente, pensou-se em mielotoxicidade medicamentosa ou viral; foram suspensos os imunossupressores. Sorologias para hepatite B, C e HIV negativas. Solicitado PCR para CMV, parvovírus e Epstein-Barr. Culturas negativas. No mielograma, foram visualizados uma medula óssea discretamente diminuída para idade, hipocelularidade da série granulocítica com parada de maturação, hipercelularidade relativa da série megacariocítica e eritrocítica, e aumento da atividade macrofágica com figuras de hemofagocitose. Solicitados exames para avaliar possível síndrome hemofagocítica, e realizada imunoglobulina endovenosa 0,4 g/kg/dia por 5 dias, sem nenhuma melhora do quadro hematológico. **Resultados:** Cerca de 12 dias após admissão hospitalar, foi feito o diagnóstico da SHF. O paciente apresentava positividade para 5 dos 8 critérios: citopenias, figuras de hemofagocitose na medula óssea, hiperferritinemia de 9.293, esplenomegalia, hipofibrinogenemia. Neste momento, o paciente já se apresentava na UTI com disfunção renal dialítica e em ventilação mecânica por disfução respiratória. Realizada 1ª dose de etoposide ajustado para função renal, porém paciente evoluiu para óbito 24 horas após o início do tratamento, com disfunção de múltiplos órgãos. **Discussão:** A linfo-histiocitose hemofagocítica apresenta alta mortalidade, e o número de casos descritos na literatura vem aumentando progressivamente. O tratamento precoce é essencial para melhor sobrevida dos pacientes afetados. **Conclusão:** O maior obstáculo para um bom resultado na SHF é o atraso no diagnóstico, que é difícil por causa da raridade dessa síndrome e pela apresentação clínica variável, associada à falta de especificidade dos achados laboratoriais.

189. LEISHMANIOSE VISCERAL EM GESTANTE: RELATO DE CASO

Saraiva CMA[a], Aroucha AQMS[b], Correia CWB[a], Correia MCB[a], Brandão RA[a], Costa MFH[a]

[a] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

[b] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*

Objetivos: Descrever caso clínico de uma gestante com leishmaniose visceral. **Métodos:** Relato de caso a partir de dados obtidos em revisão de prontuário da paciente. **Resultado:** M.I.S., sexo feminino, 23 anos, gestante de 27 semanas, é admitida na emergência obstétrica do HC/UFPE com quadro de febre, astenia, emagrecimento de 11 kg e sudorese noturna nos últimos 3 meses. Ao exame físico, evidenciava-se esplenomegalia maciça. Hemograma mostrava pancitopenia, com neutropenia acentuada. Ainda no centro obstétrico, foram administrados 2 CH, e iniciada antibioticoterapia empírica com cetriaxone 2 g/dia, modificada para cefepime 2 g 8h/8h em virtude do quadro de neutropenia febril. Realizadas pesquisa para antígeno urinário de *Leishmania* pelo teste de aglutinação em látex, pesquisa de anticorpo circulante para *Leishmania* no soro por imunocromatografia com antígeno rk39 e PCR para DNA de *Leishmania* no soro. Todos os testes se mostraram reagentes. Mielograma evidenciou inúmeras formas de *Leishmania*. Iniciada anfotericina B lipossomal 200 mg/dia, por 5 dias consecutivos. Após 48 horas, paciente apresentou melhora da febre e da astenia. Paralelamente, houve melhora gradual da neutropenia e da plaquetometria, mas não de hemoglobina, motivo pelo qual recebeu novo CH. Recebeu, ainda, duas doses de 200 mg nos dias 14 e 21, contados a partir da primeira infusão. Durante o tratamento, apresentou episódios de hipocalemia e hipoglicemia, necessitando de reposição parenteral de potássio e glicose. Manteve acompanhamento conjunto com obstetrícia, que diagnosticou restrição de crescimento intrauterino, porém sem alteração de vitalidade ou anatomia fetais. Recebeu alta em boas condições clínicas para acompanhamento ambulatorial com obstetrícia e clínica médica. **Discussão:** Leishmaniose visceral (LV) é uma doença potencialmente fatal, causada por espécies do gênero *Leishmania*. Suas manifestações típicas incluem febre, perda ponderal, astenia e esplenomegalia. Usualmente reconhecida como doença rural, apresenta incidência crescente em áreas urbanas e permanece endêmica no Nordeste brasileiro. Todavia, é infrequente a manifestação de LV durante período gestacional.

190. RECURRENT EPISODES OF BACTEREMIA DUE TO MULTI-DRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE ORGANISMS IN FEBRILE NEUTROPENIA

Garnica M, Sinhorelo A, Madeira L, Maiolino A, Nucci M

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Background: Multi-drug-resistant Gram-negative bacteremia (MDRGNB) is a serious complication in febrile neutropenia (FN), with high mortality rates. Little is known about the frequency of recurrence of MDRGNB in patients who survive the first episode and develop a new episode of FN. **Objectives**: To determine the frequency of MDRGNB in the first and in consecutive episodes of FN and whether a previous MDRGNB increases the risk for recurrence. **Methods**: Prospective cohort of all episodes of FN in hematologic patients from 2000 to 2013. MDRGNB was defined as bacteremia due to Gram-negative organisms producing extended spectrum of beta-lactamases (ESBL). The frequency of MDRGNB in the first and in consecutive episodes of FN was determined; in a patient-basis analysis, the frequency of MDRGNB recurrence, defined as bacteremia causing by the same Gram-negative bacteria (genus, species and antibiotic susceptibility profile) in a subsequent episode of FN, was determined. The chi-squared test, two-tailed Fisher exact test, and Mann-Whitney test were used in the analysis. **Results**: The study included 1,433 episodes of FN in 915 patients: 643 with only one FN episode, and 272 (30%) with more than

one FN episode. Multiple myeloma (30%) and acute myeloid leukemia/myelodysplasia (20%) were the most frequent underlying diseases. MDRGNB occurred in 89 patients (9.7%); 59 (66%) occurred in the first episode of FN, and 30 in subsequent episodes (14 in the second FN episode, seven in the third, four in the fourth, and five in the firth episode). The incidence of MDRGNB was 6.4% in the first FN episode, and 11% in consecutive FN episodes (p = 0.38). From the 89 patients MDRGNB, 30 (46%) died during the episode. Only 20 patients (22.5%) experienced a subsequent episode of FN after the MDRGNB. Recurrence of MDRGNB was observed in four of these 20 patients (20%): two after 1 month, one after 2 months, and one 10 months after the first episode. No patient died during the recurrent MDRGNB. **Conclusions**: Patients who survive an episode of MDRGNB during an episode of FN and develop another episode of FN have a 20% of chance of having recurrent MDRGNB. Given the high recurrence rate of MDRGNB and the potentially negative impact of inappropriate empiric antibiotic therapy on the outcome, tailored empiric antibiotic regimen should be strongly considered in these patients.

191. LESÃO GRANULOMATOSA ISOLADA EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE CASO

Gomes MP, Prestes POP, Abdo ANR, Marquez GL, Siqueira IA, Okada LY

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A doença de Erdheim-Chester e o xantogranuloma juvenil são doenças raras, do grupo das histiocitoses não Langerhans, ambas de patogênese pouco conhecida. **Objetivo:** Este trabalho visa a relatar um caso de lesões xantogranulomatosas, isoladas em sistema nervoso central, e discutir as principais hipóteses diagnósticas. **Caso:** DSF, sexo masculino, 20 anos, notou, em janeiro de 2015, início de quadro de perda ponderal associado a quadro neurológico incipiente de alteração do equilíbrio, disartria, dislalia, dismetria e disdiadococinesia. Ao evoluírem os sintomas, procurou assistência médica, que não identificou nenhuma alteração laboratorial ou indicou conduta terapêutica. Manteve progressão do quadro, com importante comprometimento funcional, até julho de 2015, quando realizou ressonância magnética de encéfalo, sendo evidenciada nodulação expansiva em topografia cerebelar. Considerando apresentação clínica associada à imagem, suspeitou-se de malformação congênita de seios venosos, e optou-se por abordagem neurocirúrgica em setembro de 2015, com craniotomia e reconstrução com malha de titânio. Evoluiu com progressão dos sintomas neurológicos e infecção de ferida operatória; foi então referenciado ao HC-FMUSP, em fevereiro de 2016, para investigação diagnóstica. Durante internação, foi realizada tomografia contrastada, que identificou linfonodos infracentimétricos cervicais, e confirmadas múltiplas lesões em porção supratentorial com realce pelo contraste, a maior de 3 centímetros, adjacente à confluência dos seios venosos. Realizada biópsia da lesão intracerebral, com morfologia granulomatosa e imuno-histoquímica positiva para CD68, Ki67 com baixos índices e negativa para CD1a e proteína S-100, sendo levantadas as hipóteses de doença de Erdheim-Chester e xantogranuloma juvenil. Cintilografia óssea com fluoreto de sódio marcado mostrou apenas hipercaptação no local de abordagem cirúrgica, sem áreas de acometimento secundário. PET-CT com FDG18 mostrou intenso aumento do metabolismo nas lesões cerebrais, bem como em linfonodos infracentimétricos inespecíficos cervicais e inguinais. Os exames orientaram a decisão terapêutica de iniciar interferon alfa em abril de 2016. Após introdução e otimização de terapia, houve importante melhora dos sintomas neurológicos, com recuperação funcional da motricidade fina, atualmente estável. **Discussão:** O xantogranuloma juvenil geralmente se apresenta na primeira infância, com lesões cutâneas únicas ou múltiplas, de curso benigno e frequente regressão espontânea. O acometimento sistêmico está presente em menos de 5% dos casos, sendo o achado da doença em sistema nervoso central apenas reportada em raros relatos. A doença de Erdheim-Chester tem incidência desconhecida, sendo mais comum em adultos e com discreto predomínio no sexo masculino. Sua principal característica é o achado de lesões osteoescleróticas multifocais, presente em cerca de 95% dos casos. O quadro clínico é bastante heterogêneo, dependendo dos sítios de acometimento pela doença. O achado de lesões isoladas em sistema nervoso central é extremamente raro. **Conclusão:** O caso descrito mostra uma apresentação atípica, que poderia ser enquadrada em ambas doenças, pois estas são indistinguíveis do ponto de vista morfológico e imunofenotípico. A pesquisa da mutação BRAF V600F pode auxiliar no diagnóstico, uma vez que é característica da doença de Erdheim-Chester.

192. PERFIL IMUNOFENOTÍPICO DE LÍQUIDOS PLEURAIS ANALISADOS POR CITOMETRIA DE FLUXO

Rocha BCB[a], Barroso RS[a], Beirigo MLR[a], Piratelo AS[a], Carvalho MAV[a], Konecsni CA[a], Silva MCA[a], Teixeira LR[b], Antonângelo L[c], Sales MM[a]

[a] *Laboratório de Citometria de Fluxo, Divisão de Laboratório Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração (INCOR), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Laboratório de Citologia, Divisão de Laboratório Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Relatar os principais diagnósticos obtidos por citometria de fluxo (CF) em amostras de líquido pleural (LP) com infiltração neoplásica. **Material e método:** Foram analisadas 98 amostras de LP enviadas ao Laboratório de CF da Divisão do Laboratório Central do HC-FMUSP de janeiro de 2010 a junho de 2016. Os painéis de anticorpos monoclonais (AM) para doenças onco-hematológicas (DOHs) foram inicialmente indicados após a avaliação citomorfológica e análise de dados clínico-epidemiológicos, quando disponíveis no pedido médico. Os AM mais utilizados foram: CD3, CD4, CD5, CD8, CD10, CD19, CD20, CD22, CD23, CD34, CD38, CD43, CD45, CD79b, CD138, CD200, FMC-7, IgD, IgM, Kappa, Lambda, e TdT. As amostras foram processadas em citômetros de 4 ou 8 cores (FACSCalibur® e FACSCanto II®) e analisadas com o software Infinicyt®. Os resultados foram correlacionados com o diagnóstico definitivo. **Resultados:** Predominaram pacientes do gênero masculino (61%), com mediana de 48 anos (2-84), dos quais 62,2% eram > 40 anos. Do total, 79,6% (78) tinham diagnóstico prévio ou apresentavam alta suspeita de DOH: 22,4% estavam em tratamento, 8,2% fora de tratamento, 12,3% tinham massas em investigação e 36,7% apresentavam apenas linfocitose anômala. Em 20,4% (20) das amostras, a suspeita de infiltração pleural DOH era secundária; as principais hipóteses eram patologias infecciosas/inflamatórias ou suspeita de infiltração pleural por tumor sólido. No grupo com suspeita de DOH, em 25 pacientes (25,5% do total de casos) a CF caracterizou 4 leucemias linfoblásticas agudas e 21 neoplasias de células B maduras (2 linfomas do manto, 2 linfomas foliculares, 1 leucemia linfoide crônica, 3 linfomas de Burkitt, 3 neoplasias plasmocitárias, 1 linfoma primário de efusões, 1 neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas e 8 doenças linfoproliferativas crônicas NOS). Todos os resultados liberados foram concordantes com os diagnósticos finais obtidos após a correlação clínica, radiológica e/ou histopatológica, quando disponível. Em 1 caso, houve reclassificação do subtipo de DOH segundo critérios OMS. Nos demais pacientes, os LPs apresentaram composição leucocitária aumentada, porém compatível com padrão reacional, sendo 53 (54,1%) do grupo com suspeita de DOH e 20 (20,4%) correspondentes às demais indicações. **Discussão:** A literatura relata casuísticas de LPs associadas a diversas DOHs, sendo o diagnóstico final obtido pela correlação entre a citologia, imunofenotipagem e histologia, quando aplicável. As diferentes linhagens hematológicas, normais ou clonais, quando presentes no LP podem ser facilmente imunofenotipadas por conta da ampla disponibilidade de anticorpos direcionados para essas linhagens. Considerando que LPs com evidência de infiltração por DOH associam-se à evolução clínica desfavorável, com piora do prognóstico, a contribuição da CF na confirmação ou exclusão dessa condição é determinante para o manejo clínico e ajustes terapêuticos. Por fim, em concordância com os dados da literatura, nossos achados evidenciaram maior frequência de LNH envolvendo o LP, seguido por neoplasias de células plasmáticas e outras doenças linfoproliferativas crônicas. **Conclusão:** O diagnóstico etiológico em amostras de LP permanece desafiador, contudo a CF foi capaz de caracterizar com precisão e rapidez infiltrações por DOHs pré-existentes ou não diagnosticadas, revelando-se uma ferramenta laboratorial valiosa nesse cenário.

193. APLASIA SEVERA DE MEDULA ÓSSEA POR HANSENÍASE VIRCHOWIANA

Dagostin CS[a], Lopes TB[b], Souza DL[a], Junior AMP[a]

[a] *Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brasil*
[b] *Hospital São José, Criciúma, SC, Brasil*

Objetivo: Apresentar a hanseníase virchowiana como importante diagnóstico diferencial na aplasia de medula e seu desfecho, apesar de raro. **Material e métodos:** Avaliação retrospectiva de prontuário de um caso de hanseníase virchowiana. V.R.M., feminino, 49 anos, previamente hígida e com HAS em uso de losartana, iniciou há 4 dias com tremores e um pico de febre, associados a intensa astenia e odinofagia, apresentando placas em amígdalas e hiperemia de orofaringe e adenopatia cervical e inguinal. Solicitou-se, na admissão, hemograma completo, mostrando eritrograma normal, porém com leucograma de 630 leucócitos/µL, denotando leucopenia severa. Receitou-se profilaxia com nistatina, aciclovir e fluconazol, e internação para investigação. No dia seguinte, solicitou-se hemograma completo, que resultou em anemia leve, leucopenia severa (970 U/L) e trombocitopenia (85.000/mm^3); coagulograma e função renal, sem alterações; PCR (> 90) e VHS (120 mm), bilirrubinas total, direta e indireta, que foram normais; TGO 87 U/L; eletrólitos dentro da normalidade; FAN e FR sem alterações, testes para hepatites B e C e HIV, todos negativos. Foi solicitada, também, uma biópsia de medula óssea, que teve como resultado aplasia severa de 5%, com pesquisa de BAAR negativa. Após avaliação com o dermatologista, foi feito o diagnóstico clínico de hanseníase; com um pico febril, associou-se vancomicina ao tratamento e, posteriormente, o esquema com clofazima, dapsona e rifampicina. Após o terceiro dia de antibioticoterapia, a paciente foi liberada e orientada para o programa de hanseníase municipal. À alta, paciente apresentava leve anemia, porém com leucócitos de 3.010/dL. **Resultado:** Paciente com aplasia severa de medula óssea por hanseníase virchowiana atingiu a cura da doença, com medula óssea portando as três linhagens hematológicas e em proporções fisiológicas. **Discussão:** Transmitida pela inalação dos *Mycobacterium leprae*, o Brasil ocupa o segundo lugar em número absoluto de casos de hanseníase, atrás apenas da Índia. A forma virchowiana multiplica-se e dissemina-se por via hematogênica, e causa máculas hipocrômicas, eritematosas ou acastanhadas, com bordas mal-definidas. É comum edema dos membros inferiores, nódulos, fácie leonina e madarose, sendo raríssimo o acometimento da medula óssea, havendo escasso conteúdo na literatura. Este caso é notável pela raríssima ocorrência, sendo uma evolução precoce da forma virchowiana e acarretando aplasia de medula óssea severa em paciente previamente hígida e não imunossuprimida, não possuindo micobactérias na medula, sendo a aplasia não causada pela presença do micro-organismo, mas sim por evolução natural da doença – e totalmente revertida apenas com o tratamento da hanseníase, acordando com um dos poucos relatos da literatura, onde a conduta e o prognóstico foram semelhantes. Outro caso descrito na literatura, um senhor de 54 anos com a forma virchowiana já avançada, tecido nasal em colapso e nódulos subcutâneos, foi denotado hiperplasia medular e, da mesma maneira, apenas com o tratamento para a micobactéria, foi o suficiente para normalizar a medula óssea. **Conclusão:** Os casos de hanseníase virchowiana afetando a medula óssea são raros, porém o desfecho do vigente caso e do pouco conteúdo na literatura é favorável apenas com o tratamento da micobactéria *per se*.

194. CORPÚSPUCLOS DE HOWELL-JOLLY SÍMILE EM GRANULÓCITOS: RELATO DE CASO

Trofo RPC, Frezzato C, Martins GCA, Sandes AF

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Em 1989, a hematologista Barbara J. Bain descreveu fragmentos ou inclusões nucleares intracitoplasmáticas em neutrófilos. Ela foi a primeira a compará-los aos corpúsculos de Howell-Jolly observados nos eritrócitos, denominando-os de corpúsculos de Howell-Jolly símile. Tais inclusões nucleares são raramente observadas, indicam disgranulopoese, e sua presença pode ser confirmada pela coloração de Feulgen, para DNA. Foram descritos pela primeira vez em pacientes em uso de azatioprina. Não é infrequente observá-los em pacientes HIV positivos, por vezes na ausência de qualquer terapia medicamentosa, porém sua relação com o HIV não foi bem determinada. É uma condição inespecífica, que pode ser observada em casos de doenças infecciosas, inflamatórias e autoimunes, ou durante tratamento quimioterápico citotóxico/imunossupressor. Os corpúsculos de Howell-Jolly símile não representam uma doença específica, entretanto reconhecê-los é muito importante, para que não sejam confundidos morfologicamente com agentes infecciosos intracitoplasmáticos, corpúsculos de Döhle e inclusões de doenças genéticas raras, como a síndrome Chediak-Higashi. **Objetivos:** Este estudo tem como objetivo relatar um caso de leucemia mieloide aguda (LMA) em tratamento quimioterápico e o achado morfológico de corpúsculos de Howell-Jolly símile em amostra de sangue periférico. **Resultados:** RLS, 53 anos, sexo feminino, tabagista de longa data, procurou serviço médico em 15 de março de 2016 por quadro de anemia sintomática. Ao hemograma, Hb = 5,0 g/dL, Ht = 15,7%, leucócitos = 14.180/mm^3 com 8% de blastos e plaquetas = 39.000/mm^3. Realizada punção aspirativa de medula óssea (mielograma, imunofenotipagem, cariótipo e biologia molecular), fechando diagnóstico para LMA. Iniciado tratamento quimioterápico com citarabina e idarrubicina em 18 de março de 2016, e em 5 de julho de 2016 foi submetida a um transplante de células-tronco hematopoiéticas periféricas alogênico aparentado (irmã). Após o início da quimioterapia, observou-se, nos hemogramas de rotina, a presença de corpúsculos de Howell-Jolly símile de maneira intermitente, os quais desapareceram após o transplante. A paciente recebeu alta hospitalar no dia 28 de julho de 2016 (D+23 pós transplante), com orientação de retorno em consulta ambulatorial. **Discussão:** Este relato de caso evidencia a associação de tratamento quimioterápico, com o aparecimento de corpúsculos Howell-Jolly símile em amostras de sangue periférico. **Conclusão:** O caso chamou atenção durante a rotina por ser um achado morfológico da série granulocítica pouco frequente. Embora sem relevância clínica, esse raro achado torna-se interessante, principalmente aos profissionais microscopistas, como aprimoramento técnico para distinção de outras morfologias similares.

195. SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI EM FASE ACELERADA: RELATO DE CASO

Morais MMM[a], Gomes BN[a], Ramos HLN[b], Freitas AM[b], Costa CCM[b], Fialho MCE[a], Fialho ECE[c], Melo AMT[d], Nunes JC[d], Caldas RMT[d]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil*
[d] *Hospital Infantil Arlinda Marques, João Pessoa, PB, Brasil*

Objetivos: Este trabalho visa a descrever e analisar um caso de síndrome de Chediak-Higashi em uma paciente pré-escolar, ocorrido no Complexo Hospitalar Arlinda Marques (CHAM), em João Pessoa (PB). **Materiais e métodos:** O trabalho foi estruturado com base no seguimento clínico da paciente, junto de análise de resultados de exames. **Resultados:** N.R.J., 2 anos e 11 meses, sexo feminino, natural e procedente de Santa Rita (PB). Foi admitida no CHAM com queixas de febre e diarreia há 4 dias. Mãe relata infecções de repetição. Ao exame físico, notou-se esplenomegalia. Exames laboratoriais na admissão com Hb 7,2 g/dL, Hto 20%, leucócitos 1.100/mm^3 e plaquetas 31.000/mm^3, mantiveram-se durante todo o tempo de internação com padrão de pancitopenia. Ultrassonografia do abdome mostrou esplenomegalia extensa e hepatomegalia com linfonodomegalias no hilo hepático. Chamou a atenção a coloração prata do cabelo, e que a mãe da criança tinha fenótipo negroide. A combinação do albinismo parcial com imunodeficiência, visceromegalias, pancitopenia e esfregaço do sangue periférico com granulações grosseiras em leucócitos e monócitos foi fortemente associada ao diagnóstico da síndrome de Chediak-Higashi na fase acelerada, confirmando-se no mielograma pelos achados de grânulos peroxidase positivos em diferentes linhagens. Os irmãos da paciente foram encaminhados para avaliação de histocompatibilidade para doação de medula óssea, e se mostraram histocompatíveis. Entretanto, ela não teve condições hábeis para transplante, pois a doença estava na fase acelerada. Deu entrada na UTI pediátrica com quadro de insuficiência hepática, com icterícia 3+/4+, dor abdominal, dispneia, pancitopenia, febre, mucosite, monilíase oral, plicoma com úlcera perianal e sangramentos. Foram dados suporte ventilatório e hemodinâmico, antibioticoterapia com meropenem e vancomicina e realizada transfusão de complexo protrombínico por 5 dias, com melhora transitória, porém evoluiu para óbito. **Discussão:** A síndrome de Chediak-Higashi é uma doença autossômica, recessiva, que cursa com albinismo parcial, infecções recorrentes e granulações extensas nos leucócitos. Há aproximadamente 200 casos reportados, e cerca de metade dos pacientes apresenta manifestações neurológicas, sendo a polineuropatia a mais comum. O diagnóstico é dado a partir da observação de inclusões citoplasmáticas gigantes nos granulócitos no esfregaço de sangue periférico, achado este considerado patognomônico. O tratamento que tem tido bons resultados é o transplante de medula óssea; no entanto, os pacientes falecem antes dos 7 anos de idade em consequência da gravidade das complicações como hepato e esplenomegalias, em razão da chamada fase acelerada da síndrome, marcada por uma infiltração linfo-histiocítica não maligna de múltiplos órgãos. O caso relatado mostrou-se bastante caracterís-

tico, evoluindo para o óbito no quarto ano de vida em virtude da gravidade das manifestações e da impossibilidade de se realizar o transplante em tempo hábil. **Conclusão:** A síndrome de Chediak-Higashi é uma patologia de alta morbimortalidade em crianças, sobre a qual pouco se tem documentado, o que reforça a importância deste relato no sentido de ampliar o conhecimento sobre este tema e aprimorar o manejo clínico dos eventos, a fim de proporcionar maior sobrevida aos pacientes.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: BIOLOGIA

196. O POLIMORFISMO DA REGIÃO PROMOTORA DO GENE DO FATOR DE CRESCIMENTO VASCULAR ENDOTELIAL - VEGF (2549 DEL/INS 18PB) É UM FATOR DE RISCO PARA O SURGIMENTO DO ANEURISMA INTRACEREBRAL E DO AVEH

Alves DCC[a,b], Vidal YT[a], Freire DO[c], Ferreira LB[c,d], Donadi EA[e], Silva ICR[a], Haddad R[a]

[a] *Faculdade de Ceilândia (FCE), Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Centro Universitário Euroamericano (UNIEURO), Brasília, DF, Brasil*
[c] *Faculdade LS, Brasília, DF, Brasil*
[d] *Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), Brasília, DF, Brasil*
[e] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Introdução: O aneurisma intracerebral é uma condição anormal dos vasos intracranianos, o qual se caracteriza por uma dilatação focal incomum em uma porção da parede arterial, em consequência de um enfraquecimento demasiado desta região, ficando os vasos propícios à ruptura, levando à hemorragia. Essas condições hemorrágicas são definidas como acidentes vasculares encefálicos hemorrágicos (AVEH). Diversas evidências apontam que o componente genético exerce forte influência na patogênese tanto do aneurisma intracerebral quanto de seu rompimento (AVEH). O fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) atua em processos como a arteriogênese, neuroproteção, angiogênese e reparo de vasos. Polimorfismos neste gene, entre eles o polimorfismo na região promotora -2549 (del/ins 18pb), são relacionados com os níveis de expressão desse fator, podendo influenciar na integridade dos vasos. **Objetivos:** Visto a importância do VEGF na manutenção da integridade dos vasos sanguíneos, e que os elementos de risco que contribuem para a manifestação do aneurisma intracerebral ou AVEH não se restringem somente a condições externas, mas também àquelas de base genética, este trabalho buscou avaliar a relação entre o polimorfismo -2549 (del/ins 18pb) na região promotora do gene do VEGF em amostras de pacientes acometidos por tais patologias. **Material e métodos:** Setenta amostras de pacientes acometidos com AVEH, 33 de indivíduos acometidos por aneurisma intracerebral e 33 amostras de indivíduos controles saudáveis foram utilizadas neste estudo. Avaliações de déficit neurológico e dependência funcional (Escala de Coma de Glasgow, Escala de Rankin, *NIHSS* e Índice de Barthel) foram realizadas para todos os pacientes acometidos por aneurisma intracerebral ou AVEH. O DNA de ambos os grupos de pacientes foi extraído, e reação de amplificação para região (posição -2549) onde está localizada a deleção/inserção no gene do VEGF foi realizada pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A análise da reação foi efetuada por eletroforese em gel de poliacrilamida, observando-se o padrão de bandas. As frequências alélicas e genotípicas foram correlacionadas com as doenças e índices/escalas supracitados. **Resultado:** O estudo revelou maior frequência do alelo VEGF -2549 18pbD nos pacientes acometidos com AVEH e do genótipo VEGF -2549 18pbDD nos pacientes acometidos com aneurisma, e consequentemente nos pacientes totais (aneurisma + AVEH) quando comparados ao grupo de indivíduos saudáveis. Já com relação a avaliações de déficit neurológico e dependência funcional (Escala de Coma de Glasgow, Escala de Rankin, *NIHSS* e Índice de Barthel), foram observadas distribuições aleatórias das frequências alélicas e genotípicas do polimorfismo nos diferentes níveis das respectivas escalas. **Conclusão:** O presente estudo apresentou o alelo VEGF -2549 18pbD como fator de risco para o AVEH e o genótipo VEGF -2549 18pbDD como fator de risco para o aneurisma intracerebral.

197. ANÁLISE DE NÍVEIS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM FÍGADO DE ANIMAIS TRATADOS COM L-NAME E HIDROXIUREIA

Neto ATDS, Silva IS, Rodrigues CT, Ivo ML, Silva AF, Nascimento VAD, Melo ESP, Cassino PC

Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS), Campo Grande, MS, Brasil

Objetivos: Analisar os níveis de MDA de fígado de animais em uso de L-NAME e tratados com hidroxiureia. **Material e métodos:** Dezoito ratos, Wistar, pesando 250 gramas em média. A amostra constitui-se de Controle: n = 6; L-NAME: n = 6, receberam 35 mg/kg/dia de L-NAME durante 5 dias; L-NAME + HU: n = 6, receberam 35 mg/kg/dia de L-NAME durante 10 dias, e uma dose 14 mg de hidroxiureia. Foram realizadas a quantificação de MDA de fígado e a análise histopatológica do órgão. Todos os procedimentos e protocolos foram seguidos conforme aprovação do Comitê de Ética e Uso de Animais/CEUA/UFMS nº646/2014. **Resultados:** Foram verificados os valores de produtos de peroxidação lipídica por meio do MDA de fígado em três momentos diferentes: grupo controle, após a administração de L-NAME por 5 dias e após a administração de L-NAME por 10 dias e uma dose de hidroxiureia. Foi observada uma diferença significativa entre as médias de MDA obtidas pelos grupos. A média do grupo L-NAME (39561,83 ± 7131,10) atingiu um valor maior que o dobro do grupo controle (17019,55 ± 3240,65), havendo uma regressão após o uso de HU (12232,27 ± 2675,54). Também foi observado o aumento de células de Kupffer em resposta à administração de L-NAME. **Discussão:** As células de Kupffer, encontradas na superfície endotelial, atuam como macrófagos e possuem dupla função: citotóxica e citoprotetora. Além disso, demonstrou-se que as EROs e a peroxidação lipídica possuem um importante papel na fisiopatologia da isquemia, e que a extensão da lesão está correlacionada com o conteúdo do MDA tecidual atingindo células endoteliais. O aumento na quantidade de células de Kupffer pode indicar a presença de radicais livres e algumas citoquinas, desempenhando um importante papel na lesão por isquemia hepática. Quando ocorre a diminuição da circulação sanguínea por vasoconstrição, essas células secretam níveis elevados de radicais livres. Em decorrência desses níveis elevados de radicais livres, há liberação de ânion superóxido, implicando no dano capilar e o estresse oxidativo. Analisando os marcadores de estresse oxidativo de tecido hepático de ratos que fizeram uso de L-NAME por 5 dias i.p., observou-se um aumento de MDA quando comparados aos valores do grupo controle. Esse aumento indica uma produção mínima de agentes antioxidantes e aumento de ER de oxigênio e nitrogênio, exacerbando os danos vasculares. Fármacos como a hidroxiureia, capazes de doar moléculas de oxido nítrico, possibilitam o aumento da expressão da gama globina em progenitores eritroides, elevando níveis de GMPc e, consequentemente, aumentando produção de HbF e reduzindo o dano causado pelo estresse oxidativo. **Conclusão:** Em síntese, quanto à hepatopatia falciforme, a maioria dos estudos carece de profundidade, principalmente em relação aos modelos animais. Logo, a avaliação dos efeitos que contribuem para o quadro clínico torna-se complexa e necessita de outros estudos para abordar a hepatopatia e métodos de tratamento eficazes no paciente com anemia falciforme. O processo de inflamação vascular nos diversos órgãos e sua quantificação por meio de metodologias de pesquisa são necessárias principalmente quanto ao uso de métodos cada vez mais sofisticados. O uso de substâncias químicas que modulam doenças é necessário para a compreensão do mecanismo que as envolvem. Poder compreender a doença é o passo inicial para propor medidas de tratamento.

198. POLIMORFISMOS NOS GENES MYBPC3, ACTC1 E FATOR V DE LEIDEN: ASSOCIAÇÃO COM HISTÓRICO FAMILIAR DE CARDIOPATAS DA CIDADE DE MANAUS (AM)

G AGS[a], Jamel AS[b], Brito RO[a], Leal RS[c], Melo PRS[d], Cerqueira BAV[e], Goncalves MS[f], Neto JPM[a]

[a] *Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*
[d] *Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Santa Cruz, BA, Brasil*
[e] *Universidade do Estado da Bahia (UNEB), Salvador, BA, Brasil*
[f] *Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil*

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, responsáveis por mais de 17 milhões de óbitos ao ano. Aproximadamente 80% desses casos são registrados em países majoritariamente de baixa e média renda, representando 30% do total registrado no mundo. Nosso projeto caracterizou molecularmente mutações nos genes Fator V de Leiden (FLV), MYBPC3 e ACTC1, além de marcadores hematológicos e bioquímicos relacionados à doença cardiovascular em pacientes atendidos no Hospital Universitário Francisca Mendes (HUFM), em Manaus, no Amazonas. Os dados dos questionários e dos resultados obtidos dos experimentos realizados foram analisados estatisticamente em banco de dados gerado no *software* SPSS versão 19. Foram investigados 289 pacientes portadores de cardiopatias, com idade média entre 32 ± 15,56 anos, com 58% mulheres. Um total de 263 pacientes foram genotipados para os genes FLV, MYBPC3 e ACTC1. Apenas 3 (1,1%) pacientes foram portadores do polimorfismo para o FVL, sendo todos heterozigotos e dois do gênero feminino. O mesmo ocorreu o gene ACTC1, com apenas 3 (1,1%) pacientes apresentando polimorfismo em heterozigose, porém, dois foram homens. Já para o gene MYBPC3, 8 (3,1%) apresentaram polimorfismo, 6 (2,3%) em heterozigose e 2 (0,8%) em homozigose, sendo 3 heterozigotos e 1 homozigoto distribuídos igualmente entre os gêneros. Os valores hematológicos encontrados entre os gêneros corroboraram a literatura, com o masculino apresentando valores pouco superiores ao sexo feminino. No entanto, nos chamaram atenção os valores de colesterol total e HDL colesterol superiores em mulheres, o que explica a frequência maior de mulheres cardiopatas em nosso estudo. Pacientes normais e portadores para as mutações nos genes FVL e MYBPC3 não demonstraram correlações significativas para os dados hematológicos e bioquímicos, com exceção do número de leucócitos mais elevados nos portadores da mutação FVL quando comparados aos normais. Entendemos a importância da diversidade genética para o estabelecimento de tratamento adequado aos pacientes portadores de DCV, além de direcionar um tratamento preventivo desta patologia. Dados hematológicos e bioquímicos são fundamentais no diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos pacientes. A inclusão dos dados moleculares trará abordagem terapêutica mais precisa e rápida, o que ajudará a remover complicações bioquímicas, incluindo fatores precipitantes para DCV, e melhorará a prevenção e o tratamento rápido, adequado e ideal ao paciente. Nossos resultados demonstraram uma frequência maior de cardiopatas entre mulheres (58%), em que apenas 3 (1,1%) pacientes foram portadores do polimorfismo para o Fator V de Leiden e ACTC1, com MYBPC3 apresentando 8 (3,1%) pacientes portadores do polimorfismo. Concluímos que os genótipos dos polimorfismos estudados não demonstraram correlações com as clínicas e gravidade dos pacientes.

199. GLUTATIONA S-TRANSFERASE PI (SNP A341G) E PARÂMETROS BIOQUÍMICOS EM MILITARES PARTICIPANTES DO CURSO DE OPERAÇÕES NA SELVA

Bacha TJ[a], Oliveira MAA[b], Carneiro JS[c], Brito RS[c], Rosso TBH[a], Martins AMA[a], Goncalves MS[d], Neto JPM[b]

[a] *Centro de Instrução de Guerra na Selva (CIGS), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil*
[d] *Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil*

São atribuídos ao treinamento e à nutrição adequada papéis fundamentais no alcance de altos níveis de desempenho físico militar; porém quando a atividade física é praticada em excesso, ela leva ao rompimento das fibras musculares, liberando componentes intracelulares para corrente sanguínea. Diversos são os fatores que influenciam no desempenho físico de qualquer atleta, e alguns polimorfismos também podem estar envolvidos na melhora ou no menor desgaste físico. A GST apresenta função regulatória e metabólica. Sua deficiência contribui para o estresse oxidativo, apresentando papel importante na patogênese de muitas doenças. O objetivo do estudo foi correlacionar o SNP (A341G) da GSTπ com glicose, transaminase glutâmico oxalacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), colesterol total, colesterol HDL, bilirrubina total, colesterol LDL, bilirrubina direta, colesterol VLDL (mg/dL), bilirrubina indireta, triglicerídeos (mg/dL), gama glutamiltranspeptidase (GGT), creatinofosfoquinase fração MM (CK-MM), creatinofosfoquinase fração MB (CK-MB), lactato desidrogenase (LDH), ureia e creatinina de 233 militares participantes do Curso de Guerra na Selva (COS), Manaus (AM). Durante o curso, foram feitas 12 coletas de sangue venoso, utilizando-se metodologia de química seca para dosagens bioquímicas e PCR em tempo real para genotipagem dos polimorfismos (SNP). As análises estatísticas foram realizadas pelos programas SPSS Statistic versão 22 e GranphPrism versão 5. Como resultado, coeficientes de correlação foram encontrados para diversas associações, e os que apresentaram maior poder de correlação foram: GSTπ/LDH (1ª coleta) $p = 0,04$, GSTπ/ureia (3ª coleta) $p < 0,001$, GSTπ/ureia (6ª coleta) $p = 0,003$, GSTπ/creatinina (6ª coleta) $p = 0,002$, GSTπ/TGO (6ª coleta) $p = 0,004$, GSTπ/CK-MM (12ª coleta) $p = 0,003$, GSTπ/CK-MB (2ª, 6ª e 9ª coletas) $p < 0,001$. A frequência alélica dos militares estudados foi de 39,1% selvagens e 60,9% portadores do polimorfismo. Apesar da GSTπ nunca ter sido descrita associada à atividade física intensa, observamos que o seu polimorfismo esteve associado a diversos parâmetros bioquímicos, principalmente com CK-MB, sugerindo-nos uma possível influência cardíaca. No entanto, é necessário que sejam realizados mais estudos para elucidar a influência deste gene na musculatura cardíaca e em indivíduos expostos a atividade física excessiva.

200. GLUTATHIONE S-TRANSFERASES M1, T1, AND P1, CATALASE, AND SUPEROXIDE DISMUTASE GENE POLYMORPHISMS MODULATES REDOX POTENTIAL IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS FROM MANAUS-BRAZIL

Oliveira MAA[a], Bacha TJ[b], Carneiro JS[c], Lima ES[a], Lima DSN[a], Passos LF[a], Goncalves MS[d], Neto JPM[a]

[a] *Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil*
[b] *Centro de Instrução de Guerra na Selva (CIGS), Manaus, AM, Brazil*
[c] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brazil*
[d] *Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brazil*

Objective: The development of clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) may involve an imbalance of redox by intense oxidative stress at cellular level. This study aimed to correlate the polymorphisms glutathione s-transferase $M1^{null}$, $T1^{null}$, P1 (Ile05Val/442-16C>T), superoxide dismutase (Ala16Val), and catalase (C-262T) with SLE. **Methods**: The polymorphisms of 151 lupus patients and 139 healthy subjects were analyzed. M1 and T1 genes were determined by multiplex PCR. SNPs probes used for qPCR were: P1 rs1695 (Ile105Val) and rs1871042 (442-16C>T), CAT rs1001179 (C-262T), and SOD rs4880 (Ala16Val). **Results:** Patients with double null deletion $T1^{null}/M1^{null}$ had a frequency six times higher than the controls ($p < 0.001$; OR 3.6; CI 2.8-13.2). Patients had a lower frequency of SOD2 wild allele Ala/Ala compared to controls (13.8% vs. 25.5%). Statistical significances were observed on the association between the deletion $T1^{null}/M1^{null}$ and Ile105Val mutants ($p = 0.003$; OR 0.14; CI 0.03-0.56), 442-16C>T ($p = 0.008$; OR 0.08; CI 0.01-0.70) and Ala16Val ($p = 0.003$; OR 0.14; CI 0.03-0.53). The same was observed between Ile105Val and 442-16C>T associated with mutant Ala16Val genotypes ($p = 0.038$; OR 0.28; CI 0.08-0.91) and ($p = 0.024$, OR 0.36, CI 0.15-0.87), respectively. **Conclusions:** The deletion $T1^{null}/M1^{null}$ may contribute to the increased oxidative stress in SLE. Isolated P1 and CAT polymorphisms do not appear to influence the increased oxidative stress in these patients, neither SLE clinical manifestations. Individuals with SLE carriers of the mutant SOD Val allele may have greater oxidative stress due to structural change in the protein and decreased H_2O_2 production. The combination of polymorphic genes may be involved in the pathogenesis of the disease.

201. AÇÃO DO EXERCÍCIO FÍSICO E DA SUPLEMENTAÇÃO COM SELÊNIO, VITAMINAS C E E SOBRE ÍNDICES PLAQUETÁRIOS EM MILITARES DURANTE TREINAMENTO FÍSICO VIGOROSO

Sena MAB[a,b], Fortes MSR[b], Santos NCMS[b], Machado SL[a], Zanetti MM[b], Pereira MD[a]

[a] *Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Instituto de Pesquisa da Capacitação Física do Exército (IPCFEX), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Resumo: Verificar as alterações na concentração de índices plaquetários em militares submetidos a treinamento físico vigoroso. **Material e méto-**

dos: Vinte e quatro militares do sexo masculino (35 ± 10 anos), suplementados durante 37 dias, sendo 18 dias com treinamento rotineiro e 19 dias com treinamento. Foram divididos em 2 grupos: Gp1 (n = 13), que ingeriu cápsulas contendo selênio quelado (0,06 mg), vitamina C (1.000 mg) e vitamina E (500 mg), e Gp2 (n = 11), que ingeriu placebo (1.500 mg de amido). Amostras de sangue para a análise das plaquetas, plaquetócrito (PCT), volume plaquetário médio (VPM) e distribuição do tamanho das plaquetas (PDW) foram obtidas: 18 dias antes da administração dos suplementos (T0 basal), após 5 dias (T1) e 14 dias de treinamento (T2). Os dados foram analisados pela ANOVA 3X2, com medidas repetidas no segundo fator ($p < 0,05$). **Resultados:** Não foram observadas, para nenhum dos biomarcadores estudados, diferenças significativas em ambos os grupos ($p > 0,05$). Entretanto, foi verificado um aumento discreto na concentração de plaquetas em T1 (Gp1: 234,15 ± 63,84; Gp2: 254,82 ± 65,27 10^3/µL), elevando-se em T2 (Gp1: 273,00 ± 68,81; Gp2: 292,54 ± 85,86 10^3/µL) em ambos os grupos quando comparados com T0 (Gp1: 220,61 ± 55,41; Gp2: 242,72 ± 62,70 10^3/µL). Este mesmo comportamento foi seguido pelo PCT em T1 (Gp1: 216,69 ± 57,82; Gp2: 228,72 ± 45,80%), T2 (Gp1: 247,92 ± 60,35; Gp2: 260,18 ± 58,91%) e T0 (Gp1: 208,15 ± 45,01; Gp2: 210,09 ± 43,29%). Os valores do VPM (T0 Gp1: 8,77 ± 0,66; Gp2: 8,80 ± 0,68 fm^3; T1 Gp1: 9,28 ± 0,59; Gp2: 9,12 ± 0,70 fm^3; T2 Gp1: 9,12 ± 0,58; Gp2: 9,04 ± 0,66 fm^3) e PDW (T0 Gp1: 13,03 ± 1,02; Gp2: 12,51 ± 0,64%; T1 Gp1: 13,23 ± 1,05; Gp2: 13,11 ± 1,47%; T2 Gp1: 12,94 ± 0,83; Gp2: 11,18 ± 0,94 %) sinalizam que não houve um consumo elevado das plaquetas por tecidos lesionados durante a prática do treinamento físico. **Discussão:** Cursos operacionais militares caracterizam-se por elevada carga física e, consequentemente, favorecem o aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs). Quando estas suplantam as defesas antioxidantes, induzem um quadro de estresse oxidativo, ficando o indivíduo suscetível a diversos danos (Power, 2011). As EROs podem atacar o endotélio, reduzindo a atividade antitrombótica, comprometendo a hemostasia, dificultando assim a chegada de oxigênio aos tecidos e orgãos, potencializando um quadro de fadiga (Pinho, 2010). Nesse sentido, alguns estudos suportam a ideia de que uma suplementação antioxidante pode atenuar os danos causados pelas EROs (Koenig, 2016). Rodrigues (2013) afirma que o exercício físico vigoroso aumenta significativamente a contagem de plaquetas. Corroborando esta afirmação, Ott (2013) verificou aumento na concentração de plaquetas em jogadores de futebol após a prática de exercício físico intenso, diferindo dos nossos resultados, onde não observamos diferenças neste biomarcador. Esse fato, provavelmente, contribuiu para o comportamento encontrado nos valores de PCT, VPM e PDW. Alterações nesses índices estão relacionadas com agregação plaquetária e desidratação, o que parece não ter ocorrido em ambos os grupos do presente estudo (Pinho, 2008). **Conclusão:** O treinamento físico vigoroso não demonstrou prejudicar a função plaquetária dos indivíduos, e dessa maneira não possível mensurar o real efeito da suplementação utilizada.

202. TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITÁRIA: RELATO DE CASO

Campos DB, Pinto SOSA, Morais MMM, Holanda AKG, Nunes JC, Gomes BN

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Objetivos: Este estudo objetiva descrever e discutir o caso de uma paciente com telangiectasia hemorrágica hereditária ou síndrome de Rendu-Osler-Weber (SROW). **Material e métodos:** As informações foram obtidas a partir da avaliação da história clínica e do exame físico de uma paciente acompanhada no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW), na cidade de João Pessoa (PB). **Resultados:** E.D.S., 55 anos, sexo feminino, parda, natural de Cuitegi (PB) e procedente de Guarabira (PB). Procurou o serviço de saúde por conta de queixas de epigastralgia em queimação, de nível 8 em uma escala de 1 a 10. Relatou que tais dores ocorriam há 3 anos, com instalação gradual e aparecimento paroxístico. Concomitantemente, havia presença de fadiga, tontura e episódios de epistaxe de esforço há cerca de 2 anos, acompanhadas por achados laboratoriais contínuos de anemia microcítica e hipocrômica. Relata que já recebeu o diagnóstico de "gastrite hemorrágica" no Hospital Regional Complexo de Saúde de Guarabira, onde ela foi medicada para seu desconforto abdominal. O exame físico da admissão revelou a presença de telangiectasias mucocutâneas em mucosa oral e em membros inferiores. A paciente relatou que um de seus filhos tinha episódios frequentes de sangramento nasal. Tendo recebido o diagnóstico de SROW no HULW, veio a falecer 1 mês após a admissão. **Discussão:** A SROW é uma patologia displásica fibrovascular sistêmica. Caracterizada pela fragilização da lâmina elástica e muscular das paredes vasculares, provoca sangramentos em pele e mucosas frente a pequenos estresses, ou mesmo de maneira espontânea. Sua incidência de 1-2/10.000 atesta sua condição de patologia rara, e na maioria dos casos (85 a 77%) pode-se determinar um histórico familiar positivo, fato explicado pela transmissão majoritariamente hereditária autossômica dominante e de alta penetrância. O diagnóstico é feito por meio da presença de, no mínimo, 3 dos chamados critérios de Curaçao. No caso acima relatado, a paciente abarca ao menos 3 critérios: presença de telangiectasia em membros e cavidade oral, epistaxe de repetição, malformações arteriovenosas com comprometimento visceral ("gastrite hemorrágica"), histórico familiar positivo; assim, descreve-se uma clínica que obedece ao quadro típico da SROW. O tratamento é paliativo, e não há consenso sobre a melhor terapêutica a ser aplicada, sendo a única premissa unânime a estabilização da doença pelo maior período possível, evitando-se os frequentes sangramentos e as sequelas das más-formações viscerais. A terapêutica dependerá da gravidade do quadro, podendo lançar mão da obliteração de vasos superficiais, fechamento da cavidade nasal pela técnica de Young, dermosseptoplastia, terapêuticas endoscópicas e terapia com estrogênio, entre outras. **Conclusão:** A SROW, sendo uma entidade rara e, por conseguinte, pouco conhecida pela grande população e maioria dos profissionais da saúde, apresenta-se como um desafio tanto para o diagnóstico dos portadores, o que causa indubitável prolongamento de sofrimento e aumento de mortalidade, quanto para a condução dos doentes, diagnosticados em geral após anos de evolução. Além disso, tal falta de conhecimento e de discussão acadêmica acerca da patologia colaboram para a estagnação do desenvolvimento de novos protocolos e pesquisas.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DE PLAQUETAS

203. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA REFRATARIA À ESPLENECTOMIA POR BAÇOS ACESSÓRIOS

Martins FFM, Oliveira MCQ, Oliveira LDQ, Floriano PDS, Novato AAS, Guissoni DSC, Souza LF, Castro MS

Universidade de Uberaba (UNIUBE), Uberaba, MG, Brasil

Introdução: Púrpura trombocitopênica idiopática ou PTI é uma doença imunomediada que leva à redução de plaquetas, sendo desconhecido o distúrbio primário que induz a uma resposta imune contra os antígenos plaquetários. A esplenectomia é a terapêutica preconizada em caso de PTI refratária às medidas clínicas. A cirurgia não só retira o principal sítio de destruição plaquetária, como diminui a produção de anticorpos contra as plaquetas. **Objetivo:** Descrever um caso de PTI refratário à esplenectomia por baços acessórios. **Materiais e métodos:** Revisão de prontuário e correlação com a literatura. **Descrição do caso:** R.C.C, sexo feminino, 65 anos, branca, deu entrada em nossos serviços referindo PTI de longa data, sendo realizado tratamento clínico e cirúrgico com esplenectomia há 7 anos, permanecendo assintomática por 6 anos pós-cirurgia. Há um ano, notou aparecimento de hematomas extensos pós-trauma, petéquias e dificuldade em conter sangramento, sendo realizada tomografia abdominal no dia 9 de julho de 2014, que identificou a presença de quatro baços acessórios na loja esplênica, três eram menores que 1 cm e o maior localizava-se adjacente à cauda pancreática e media cerca de 2,3 cm, com densidade homogênea. Apresentava níveis plaquetários ao hemograma nos dias 8 de julho de 2014 e 11 de fevereiro de 2015, respectivamente, de 121 mil/mm^3 e 20 mil/mm^3. A paciente foi encaminhada à cirurgia em condições para ser submetida ao procedimento cirúrgico, sendo classificada como ASAII. No dia 11 de setembro de 2015, foi realizada laparotomia exploratória para retirada de baços acessórios, recebendo alta hospitalar no terceiro dia após procedimento. Cinco dias após a cirurgia, retorna aos nossos serviços referindo dor e distensão abdominal, acompanhada de parada da evacuação e eliminação de gases, episódios de vômitos biliosos em jato e presença de sinais flogísticos com drenagem de secreção em ferida operatória, sendo solicitada nova TC abdominal, que não evidenciou sinais de abcesso. A paciente foi submetida ao esquema de antibioticoterapia com sulbactam e ampicilina, sendo transferida para a enfermaria de clínica médi-

ca, evoluindo com quadro estável durante a internação, com boa resposta à antibioticoterapia. Apresentou episódios esporádicos de petéquias e equimoses, e oscilação nos valores das plaquetas totais (82 mil/mm³ em 16 de setembro; 35 mil/mm³ em 28 de setembro, e em 16 de outubro com 68 mil/mm³), e no dia 19 de outubro de 2015, optou-se pela alta hospitalar, com retorno em 15 dias ao ambulatório de Hematologia com hemograma. Paciente retorna em ambulatório de Hematologia dos nossos serviços com novos exames, apresentando melhora clínica e valores de plaquetas de 352 mil/mm³. **Discussão e conclusão:** A presença de baços acessórios, não detectáveis aos exames pré-operatórios, configura-se como uma causa à refratariedade da PTI à cirurgia; entretanto a detecção dos mesmos por exames de imagem extracorpóreos não mostra valor para essa finalidade. O uso de detectores de radiação portáteis pode auxiliar na detecção de baços acessórios ao intraoperatório. Quando houver baço acessório detectado, a sua retirada pode ser feita com resposta favorável em 16 a 100% dos casos. O presente relato exemplifica um caso no qual não foram identificados, durante a esplenectomia, baços acessórios, evoluindo após procedimento cirúrgico para refratariedade da PTI, havendo resposta clínica favorável após a retirada dos baços acessórios identificados posteriormente.

204. POTENCIAIS PREDITORES DE SOBREVIDA EM PACIENTES COM PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA SUBMETIDOS À PLASMAFÉRESE NO SERVIÇO DE HEMOTERAPIA DO HCPA

Ludwig MV, Sekine L, Catelli DH, Molin CF, Vargas A, Freja AFG, Durigon G, Pereira MP, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma doença de incidência relativamente rara e evolução potencialmente fatal. Dados da literatura apontam redução de mortalidade para cerca de 10 a 15% em casos tratados precocemente com plasmaférese e corticosteroides. Define-se como resposta inicial ao tratamento a melhora dos parâmetros laboratoriais (queda de desidrogenase láctica – LDH e aumento de plaquetas) na primeira semana após instituição da terapia. **Objetivo:** Analisar retrospectivamente dados de pacientes submetidos à plasmaférese terapêutica por PTT no período de 2012 a 2016 neste hospital, correlacionando variáveis como dados demográficos, laboratoriais e clínicos bem como desfechos apresentados: sobrevida ou óbitos/recidivas. **Métodos:** Dados de pacientes obtidos em prontuários foram analisados estatisticamente e correlacionados com resposta inicial ao tratamento. Por meio do Modelo de Regressão de Hazards Proporcionais de Cox (univariável), analisou-se a associação de fatores variados com o desfecho óbito/recidiva, e estimou-se a Curva de Kaplan-Meier para averiguar a sobrevida mediana. **Resultados:** Os 16 pacientes selecionados tinham idades entre 19 e 67 anos; 14 eram do sexo feminino, 5 evoluíram a óbito, 2 tiveram recaída da doença ao longo da análise. A resposta inicial ao tratamento fora observada em 8 destes pacientes, dos quais 7 usaram rituximabe para controle da doença. Os dados iniciais de exames laboratoriais foram hemoglobina: mediana de 6,25 (p25: 5,6; p75: 8,57); plaquetas: mediana de 13.500 (p25: 9.250; p75: 49.250); LDH sérica: mediana de 2.554 (p25: 1.534; p75: 2.554); creatinina mediana de 0,93 (p25 0,77; p75 1,42); número de plasmaféreses: mediana de 14 (p25 7; p75 26,5), e idade: mediana de 26,5 (p25 21,5; p75 44,5). Nenhum parâmetro laboratorial foi capaz de predizer resposta inicial ao tratamento e evolução favorável ($p > 0,05$). A sobrevida mediana dos pacientes analisados na curva acima descrita foi de 16 semanas. Pelo Modelo de Regressão de Hazards Proporcionais de Cox (univariável), obter resposta inicial ao tratamento foi fator de proteção quanto a risco de óbito ou recidiva com HR 0,106 (IC 95% 0,012-0,944; $p = 0,04$), demonstrando redução média de risco de eventos em 89,4%. O *hazard ratio* foi maior em pacientes em uso de rituximabe, mas a diferença entre as curvas não foi estaticamente significativa, dado o pequeno tamanho da amostra. **Conclusões:** Pacientes com PTT que apresentam melhora de parâmetros laboratoriais (LDH e plaquetas) na primeira semana de tratamento apresentam melhor evolução, com redução significativa de risco de desfecho desfavorável. Não há dados isolados que possam predizer desfechos piores no presente estudo. Os dados encontrados corroboram os achados descritos na literatura.

205. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE PLAQUETÁRIA EM PACIENTES COM DOENÇA DE ALZHEIMER

Loures CMG, Magalhães CA, Fraga VG, Rodrigues AC, Cintra MTG, Souza LC, Bicalho MAC, Caramelli P, Borges KBG, Carvalho MDG

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

As plaquetas, além da participação no processo hemostático, apresentam importante papel pró-inflamatório e compartilham, com os neurônios, vias que levam à síntese e liberação de neurotransmissores, tais como serotonina e dopamina, além de conter níveis elevados de APP (precursor da proteína amiloide) na circulação. Por isso, estudos envolvendo plaquetas têm sido alvo de grande interesse, particularmente no que se refere à ativação plaquetária e sua relação no desenvolvimento da doença de Alzheimer (DA). Na população brasileira, raros estudos foram conduzidos na tentativa de se conhecer melhor a atividade plaquetária nas populações com DA e em indivíduos idosos sem comprometimento cognitivo. O objetivo deste estudo foi comparar a atividade plaquetária em 13 pacientes portadores de DA (diagnosticados por testes cognitivos e caracterizados por meio de biomarcadores liquóricos [proteína beta-amiloide {βA-42} < 700 pg/mL, Tau-Total > 400 pg/mL ou Tau fosforilada {P-Tau} > 60 pg/mL e IATI < 0,8]) e em 20 indivíduos sem comprometimento cognitivo, segundo critério clínico (grupo controle). Para atingir este objetivo, foram utilizados marcadores da expressão da P-selectina (CD62P) e da GPIIb/IIIa (CD41a), e a quantificação foi realizada por citometria de fluxo. Foi observado um aumento na expressão em percentual da P-selectina (mediana = 4,725; Q1= 2,318-Q3= 28,550 *versus* 1,030; 0,145-1,970; $p = 0,0001$; Mann-Whitney) e um leve aumento na expressão em MFI da GPIIb/IIIa (média = 2,744 ± 1,586 *versus* 2,094 ± 1,535; $p = 0,0386$; teste *t*) em pacientes com DA em relação ao grupo controle, respectivamente. A P-selectina está envolvida na adesão das plaquetas às células endoteliais nos sítios de lesões vasculares e, posteriormente, no recrutamento de leucócitos na parede vascular, participando do processo inflamatório. As plaquetas desempenham um papel fundamental no desenvolvimento de eventos vasculares e, dessa maneira, um aumento da ativação plaquetária poderia contribuir para uma piora da perfusão da microcirculação local, agravando a neuroinflamação presente na DA e o declínio cognitivo. Em suma, os resultados obtidos sugerem maior ativação plaquetária nos pacientes com DA em relação aos controles, o que pode favorecer a formação de trombos, associando-se à manifestação clínica da DA e ao declínio cognitivo. **Financiamento:** CNPq, CAPES e FAPEMIG (Brasil).

206. ESTABILIDADE DE PLAQUETAS PARA ANÁLISE FENOTÍPICA POR CITOMETRIA DE FLUXO

Furtado FM, Nobre CS, Resende FO, Jacomo RH

Sabin Laboratório Clínico, Brasília, DF, Brasil

O objetivo deste estudo é definir estabilidade das amostras para estudo imunofenotípico de plaquetas, para diagnóstico de síndrome de Bernard-Soulier e trombastenia de Glanzmann. Foram colhidas amostras de 3,5 mL de sangue periférico, de 7 voluntários saudáveis, em tubo a vácuo contendo citrato de sódio a 3,2% como anticoagulante. As amostras foram armazenadas à temperatura ambiente e processadas conforme protocolo descrito a seguir nos tempos 0, 24, 48 e 72 horas após a coleta. Diluiu-se 40 µL da amostra em 800 µL de PBS; incubou-se 20 µL desta suspensão com solução de anticorpos, no escuro, à temperatura ambiente, por 15 minutos; ressuspendeu-se em 2,0 mL de PBS/formol a 0,2%. Após titulação, foram utilizados 5,0 µL dos seguintes anticorpos, todos adquiridos da BD Pharmigen: CD61-FITC (VI-PL2), CD41a-FITC (HIP8), CD42a-PE (ALMA.16), CD42b-APC (HIP1). A aquisição foi realizada em citômetro de fluxo de 8 cores (FACSCANTO II, BD Bioscences), com taxa de fluxo média e "*threshold*" em FSC de 300. Para análise, selecionou-se a população de plaquetas em gráfico de SSCxFSC; a expressão dos anticorpos foi analisada em gráfico histograma. Todas as amostras mantiveram estabilidade de expressão dos marcadores estudados para as análises de 0, 24 e 48 horas. Para a análise de 72 horas, houve perda parcial de expressão de CD42b em 3 amostras (42,3%); não houve perda de expressão dos demais marcadores. Estes resultados possibilitam a análise fenotípica de plaquetas em laboratório clínico por metodologia descomplicada. A estabilidade de até 48 horas permite que pessoas residentes em locais onde não há citometria de fluxo disponível tenham acesso a tal exame e, consequentemente, possibilidade de diagnóstico de distúrbios plaquetários hereditários. Conclui-se que há estabilidade para análise fenotípica de plaque-

tas até 48 horas após a coleta de amostras em tubos contendo citrato de sódio a 3,2% como anticoagulante.

207. ESTIMATIVA DO INTERVALO DE REFERÊNCIA PARA O INNOVANCEPFA-200* (PLATELET FUNCTION ANALYZER-200) NA POPULAÇÃO BRASILEIRA: APLICAÇÃO DO MÉTODO NÃO PARAMÉTRICO DOS PERCENTIS

Carvalho MB[a], Rodrigues NMA[b], Menezes PPL[a]

[a] *Sabin Laboratório Clínico, Brasília, DF, Brasil*
[b] *Siemens Healthcare, Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: Definir os intervalos de referência, para pacientes normais, para os testes realizados no INNOVANCE®PFA-200*, utilizando dois tipos de cartuchos, um contendo colágeno e ADP (COLADP), e o outro, colágeno e epinefrina (COLEPI). **Material e métodos:** O sistema INNOVANCE®PFA-200* destina-se a auxiliar a detecção de disfunção plaquetária no sangue total humano citratado. Trata-se de um analisador que utiliza cartuchos para o teste, no qual é simulado *in vitro* o processo de adesão e agregação plaquetária no seguimento de uma lesão vascular. A disfunção plaquetária detectada pelo sistema pode ser adquirida, hereditária ou induzida por agentes inibidores da atividade plaquetária. Utilizou-se o método de amostragem direto, em que foram dosadas 41 amostras provenientes de pacientes naturais de diversos estados brasileiros com os seguintes critérios de inclusão: indivíduos maiores de 18 anos, ausência de comorbidades e medicações que afetem a atividade plaquetária, abstinência alcoólica nas últimas 48h, ausência de tabagismo e de histórico pessoal e familiar de sangramento. As coletas foram realizadas no local de execução do teste por meio de punção venosa atraumática a vácuo em fossa antecubital, utilizando agulha 0,80 x 25 mm, em tubos de plástico contendo citrato de sódio 3,2%, e realização do teste em no máximo 4 horas no equipamento INNOVANCE®PFA-200*. **Resultados:** Com o cartucho COLEPI, encontrou-se uma média de 122 segundos, mediana em 115 segundos e desvio padrão de 28,9 segundos. Para o cartucho COLADP, a média encontrada foi de 85 segundos, mediana em 81 segundos e desvio padrão de 17,7 segundos. **Discussão:** O método de amostragem é o recomendado pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) C28-A2 e C28-A3 como abordagem principal para estabelecer os intervalos de referência. O método de amostragem direto, segundo suas diretrizes, envolve a seleção de indivíduos referência, utilizando critérios de exclusão, inclusão e particionamento bem definidos antes ou após a coleta e processamento das amostras. Ao analisar os dados, foi observado que eles não demonstraram uma distribuição do tipo gaussiana e, portanto, foi utilizada a metodologia não paramétrica dos percentis (utilizado percentil 95) para a definição dos valores de referência. O valor de normalidade definido para o cartucho COLEPI foi de 81,1 (percentil 2,5) a 216 segundos (percentil 97,5), e o intervalo de referência definido para o cartucho COLADP foi 61,1 (percentil 2,5) a 138 segundos (percentil 97,5). **Conclusão:** Por meio da dosagem desses 41 pacientes saudáveis com naturalidade de diferentes estados do Brasil, foi possível determinar os intervalos de normalidade para o teste realizado no PFA-200. Com essa estimativa de valores para a população brasileira, os resultados podem ser utilizados como referência em laboratórios nacionais, uma vez que não encontramos na literatura muitos dados especificamente desta população.

208. RESULTADOS DE ALTERAÇÕES NA ATIVIDADE PLAQUETÁRIA OBSERVADAS NO INNOVANCEPFA-200* (PLATELET FUNCTION ANALYZER-200) OCASIONADAS PELO USO DE MEDICAMENTOS

Carvalho MB[a], Rodrigues NMA[b]

[a] *Sabin Laboratório Clínico, Brasília, DF, Brasil*
[b] *Siemens Healthcare, Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: Analisar os resultados de seis pacientes que fazem uso frequente e constante do composto químico ácido acetilsalicílico presente nos medicamentos Somalgin® e AAS® no equipamento INNOVANCE®PFA-200*, utilizando dois tipos de cartuchos, um contendo colágeno e epinefrina (COLEPI), e o outro, colágeno e ADP (COLADP). **Material e métodos:** O sistema INNOVANCE®PFA-200* destina-se a auxiliar a detecção de disfunção plaquetária no sangue total humano citratado. Trata-se de um analisador que utiliza cartuchos para o teste, no qual é simulado in vitro o processo de adesão e agregação plaquetária no seguimento de uma lesão vascular. A disfunção plaquetária detectada pelo sistema pode ser adquirida, hereditária ou induzida por agentes inibidores da atividade plaquetária. O presente estudo buscou analisar os resultados gerados por amostras com o uso de ácido acetilsalicílico, um fármaco do grupo dos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) utilizado como anti-inflamatório, antipirético, analgésico e também como antiplaquetário. Utilizou-se o método de amostragem direto, em que foram dosadas seis amostras provenientes de pacientes com os seguintes critérios de inclusão: indivíduos maiores de 18 anos e presença de comorbidades e medicações que afetem a atividade plaquetária. As coletas foram realizadas no local de execução do teste por meio de punção venosa atraumática a vácuo em fossa antecubital, utilizando agulha 0,80 x 25 mm, em tubos de plástico contendo citrato de sódio 3,2%. O teste foi reealizado em, no máximo, 4 horas no equipamento INNOVANCE®PFA-200*. **Resultados:** Considerando os valores de normalidade compreendidos entre 81,1 e 216 segundos para o cartucho COLEPI e 61,1 e 138 segundos para o cartucho COLADP, todos os resultados para o COLEPI foram acima do valor de referência para a população brasileira, sendo, portanto, considerados resultados anormais. Para o cartucho COLADP, os resultados encontrados de cinco pacientes estiveram dentro da normalidade (resultados obtidos entre 63 e 97 segundos), e um paciente apresentou valor acima da normalidade, com medição de 158 segundos. **Discussão:** Ao analisar o resultado desta população especifica, observou-se que os cinco pacientes com resultados de COLADP normal e COLEPI anormal demonstram alterações plaquetárias induzidas pelo uso de agente inibidor. Já o paciente com os resultados de COLADP e COLEPI anormais, associados a resultados alterados de plaquetas, indica a presença da desordem plaquetária causada pela doença de von Willebrand, sendo necessários testes adicionais para a confirmação da mesma. Lembrando que os resultados devem ser sempre avaliados em conjunto com a história clínica e outros achados laboratoriais, tais como o teste de agregação plaquetária. **Conclusão:** Por meio da dosagem desses seis pacientes com utilização de ácido acetilsalicílico, foi possível observar as alterações nos tempos de leituras dos cartuchos. Sendo assim, a metodologia foi capaz de demonstrar a sua eficiência no auxílio à detecção de disfunção plaquetária.

209. TROMBOCITOPENIA CÍCLICA

Centrone R, Santucci R, Garcia LYC, Aranha M, Dias DF, Alves A, Belesso M, Vargas JC, Aguiar C

Instituto HEMOMED, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relato de caso. Descrevemos caso clínico de paciente de 49 anos, do sexo masculino, com histórico de 15 dias de gengivorragia e epistaxe, apresentando, na ocasião, contagem de plaquetas inferior a 10.000/mm^3 e que, após exames diagnósticos, incluindo exames medulares, recebeu diagnóstico de púrpura trombocitopênica idiopática (PTI). O paciente iniciou tratamento com corticoterapia, com duração de 6 meses, sem resposta efetiva, sendo então submetido à esplenectomia. Após 1 semana, apresentava contagem de plaquetas de 1.200.000/mm^3, evoluindo com queda progressiva da contagem de plaquetas até 20.000/mm^3 na quinta semana pós-procedimento. Como paciente encontrava-se assintomático, optou-se por seguimento clínico e laboratorial semanal por cerca de quatro meses. Durante 18 meses de seguimento, constatou-se que o paciente, de maneira cíclica, alcança contagens em torno de 700.000/mm^3 em seus picos mais altos e contagens em torno de 20.000/mm^3 nos valores mais baixos, usualmente a cada 5 semanas. Nenhum tratamento posterior foi necessário. Apesar da esplenectomia não ter possibilitado a normalização da contagem de plaquetas, o paciente não obteve mais contagens inferiores a 20.000/mm^3. **Discussão:** A trombocitopenia cíclica é uma doença muito rara, caracterizada por períodos de flutuação da contagem de plaquetas, resultando em episódios de trombocitopenia que podem ser sintomáticos, alternando com períodos de contagem de plaquetas normais. Na maioria dos casos, trata-se de manifestação idiopática, e normalmente é confundida com a PTI. **Conclusão:** Apesar de se tratar de condição distinta da PTI, a esplenectomia neste paciente com trombocitopenia cíclica possibilitou que o mesmo se mantivesse assintomático no período observado. Sugere-se que em pacientes com diagnóstico de PTI, a trombocitopenia cíclica seja incluída no diagnóstico diferencial, principalmente em pacientes não responsivos à terapêutica padrão.

210. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA CONGÊNITA: RELATO DE CASO

Souza FCMA, Valveson AC, Obadia DDA

Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) é uma doença rara, com apresentação clínica rapidamente progressiva e fatal em indivíduos previamente hígidos, sendo essencial a rapidez do diagnóstico para a resposta clínica favorável. A PTT congênita é causada por deficiência funcional de ADAMTS-13 (metaloprotease clivadora da molécula de von Willebrand), e aparece normalmente no início da infância, se apresentando em cursos de recaída crônica. **Relato de caso:** M.N.T.J foi atendido em setembro de 1989, com 1 ano de idade, no Instituto Estadual de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti, apresentando petéquias, febre, hematúria, anemia importante (Ht 14%) e plaquetopenia (74.000). Foi realizado esfregaço de sangue periférico, que evidenciou intensa anisopoiquilocitose com hemácias fragmentadas, esquizócitos, esferócitos e plaquetas gigantes. Ao exame físico, apresentava hepatoesplenomegalia discreta, sendo feito o diagnóstico de síndrome hemolítica urêmica (SHU). No período de 1989-1992, paciente manteve resposta satisfatória a antibioticoterapia e hemotransfusões nos episódios infecciosos. Em abril de 1992, paciente apresentou novo quadro infeccioso associado às mesmas manifestações clínicas, porém sem resposta adequada à terapêutica habitual. Optou-se então por infusão de plasma, com melhora clínico-laboratorial importante. Desde então, permaneceu em terapia de infusão de plasma a cada 15 dias, não mais necessitando de hemotransfusões. Em abril de 2013, houve a possibilidade de pesquisar a atividade e presença de autoanticorpo contra ADAMTS-13. Apresentava menos de 5% de atividade do fator e pesquisa de autoanticorpo negativa, fechando o diagnóstico de PTT congênita. **Discussão:** A PTT é uma doença hematológica grave, com incidência de 3,7 casos por 1.000.000 habitantes. A incidência é quase duas vezes superior em mulheres, e a idade ao diagnóstico é normalmente entre 20 e 60 anos. A PTT congênita é caracterizada por microangiopatia em consequência da deficiência funcional grave de ADAMTS-13 e aumento da agregação plaquetária, favorecendo a formação de trombos. A pêntade clássica é constituída por febre, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, alterações neurológicas e insuficiência renal. A deficiência de ADAMTS-13 pode ser congênita, secundária à mutação do gene desta enzima, na forma rara denominada síndrome de Opshaw-Schulman, ou mais comumente em consequência da presença de autoanticorpos circulantes anti-ADAMTS-13. **Conclusão:** A PTT é uma doença rara e fatal, que deve ser diagnosticada e tratada de forma eficiente para obter uma boa resposta terapêutica. O uso da plasmaférese na PTT adquirida diminui a mortalidade de 90% para 10-30%, por conta da correção da deficiência de ADAMTS-13, bem como remoção de autoanticorpos patogênicos e citocinas. Os casos de PTT congênita cursam com recaídas crônicas, e há uma resposta satisfatória apenas com infusão de plasma, não requerendo plasmaférese.

211. PSEUDOTUMOR CEREBRII COMO EFEITO ADVERSO GRAVE DO USO DE CORTICOIDE NO TRATAMENTO DE PLAQUETOPENIA IMUNE

Giglio ABD, Zahr DBA, D'amico IM, Nascimento ACKVD

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

J.S.F, 29 anos, natural da Bahia e procedente de São Paulo, faxineira, evangélica, previamente hígida. Durante avaliação pré-operatória para laqueadura tubária, foi evidenciada plaquetopenia moderada (57 x 10^9/L), com acentuação do achado após uma semana em novo exame (11 x 10^9/L). Apesar de não apresentar sangramento, foi atendida em prontosocorro, prescrita prednisona 1 mg/kg/dia e orientada a buscar atendimento na rede pública. Após cinco meses (5 de maio de 2016) (plaquetas 18 x 10^9/L), conseguiu atendimento especializado. Relatava sangramentos em orofaringe, hematúria e metrorragia, fadiga crônica, parestesias em extremidades, cãibras, diminuição da acuidade visual, ganho de peso importante (cerca de 30 kg) no período, cefaleia, dores generalizadas e alteração grave do humor. Ao exame físico PA: 220 x 110 mmHg, FC: 125 bpm. Apresentava-se ansiosa, com humor deprimido, facies cushingoide, acne em face, alopecia e estrias violáceas em membros superiores, inferiores e tronco. Com a queixa de alteração importante visual e da forte cefaleia com caráter pressórico em conjunto com a obesidade, foi aventada a hipótese de pseudotumor cerebral, a qual foi confirmada através de líquor e tomografia de crânio. Iniciado imediatamente tratamento específico, composto por acetazolamida 250 mg 8h/8h. Apresentou melhora dos sintomas nas semanas seguintes. Foi reduzida a dose de prednisona lenta e gradualmente, introduzidos azatioprina 100 mg/dia e anti-hipertensivos, e feita reposição de potássio. No último controle, estava com prednisona 20 mg/dia e plaquetometria de 46 x 10^9/L. **Discussão:** O tratamento da plaquetopenia imune (PTI), por ser doença autoimune e com comprometimento da produção medular de plaquetas, é baseado em imunossupressores, inibição da fagocitose plaquetária por macrófagos e estimulação da produção por meio do uso de agonistas do receptor de trombopoietina. Sua instituição visa a controlar ou evitar sangramentos, reduzindo assim morbimortalidade. Existe a discussão sobre a sequência terapêutica ideal, mas diversas diretrizes concordam que a terapia de primeira linha, composta por imunoglobulina e corticoides. Apesar de largamente conhecidos, os corticoides compõem uma classe medicamentosa com o maior número de eventos adversos, e que impõem maior comprometimento de qualidade de vida a estes pacientes. Recomenda-se reduzir a dose a partir da terceira semana, com ou sem resposta e, havendo recaída, introduzir nova linha terapêutica, a fim de suspender o corticoide dentro do prazo de alguns meses. A hipertensão intracraniana idiopática (HII), ou pseudotumor cerebri, é um distúrbio definido por critérios clínicos que incluem sinais e sintomas semelhantes aos produzidos pelo aumento da pressão intracraniana (como cefaleia, papiledema, perda de visão). É necessário comprovar pressão intracraniana elevada com a composição do fluido cerebroespinal normal e ausência de qualquer outra causa da hipertensão intracraniana evidente em neuroimagem ou outras avaliações. HII afeta principalmente mulheres em idade fértil que estão com sobrepeso. Sua ocorrência secundária ao uso de corticoterapia prolongada já foi descrita, especialmente em outros cenários clínicos, como em pacientes com doença inflamatória intestinal. Não encontramos descritos na literatura casos de PTI complicada por HII. **Conclusão:** Chamamos atenção para a complicação grave e rara do uso de corticoide em paciente com PTI e para custos que sua reversão pode gerar.

212. AVALIAÇÃO DOS NÍVEIS PLASMÁTICOS DE TROMBOPOIETINA EM PACIENTES COM PLAQUETOPENIA IMUNE ATENDIDOS PELO HEMOCENTRO-UNICAMP

Ferreira FLB, Fiusa MML, Costa LNG, Orsi FAL, Ozelo MC, Annichino-Bizzacchi JM, Collela MP, Paula EV

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A regulação da produção de plaquetas depende de um sistema que envolve a produção constitutiva de trombopoietina (TPO) primordialmente pelo fígado, a qual se liga a receptores específicos para TPO presentes em plaquetas e megacariócitos. Com isso, a massa plaquetária determina indiretamente a disponibilidade de TPO livre circulante, de modo que situações em que haja plaquetose cursam com redução da TPO livre, e situações em que haja plaquetopenia cursam com aumento deste fator de crescimento plaquetário. A plaquetopenia imune (PTI) é uma doença causada pela produção de anticorpos dirigidos contra proteínas presentes nas plaquetas, que resulta na redução da sobrevida das plaquetas e plaquetopenia. Há cerca de 20 anos, foi demonstrado que o aumento esperado nos níveis circulantes de TPO livre em pacientes com PTI era inferior ao observado em outras plaquetopenias. A constatação dessa resposta subótima na disponibilidade de TPO livre na PTI abriu caminho para o desenvolvimento de análogos de TPO, hoje disponíveis para o tratamento desta doença. Apesar desta demonstração inicial, há poucos dados na literatura sobre os níveis de TPO circulante em pacientes com PTI, particularmente sobre sua relação com a contagem plaquetária e com outras variáveis clínicas. **Objetivo:** Avaliar os níveis plasmáticos da TPO nos grupos de pacientes com PTI. **Métodos:** Neste trabalho, avaliamos os níveis circulantes de TPO, por meio de um método imunoenzimático comercial (R&D Systems), em uma população de 64 pacientes (masculino:feminino 21:43) com diagnóstico confirmado de PTI. Os pacientes foram separados por contagem plaquetária (grupo 1 = 0-30 x 10^9/L; grupo 2 = 30-80 x 10^9/L; grupo 3 = 80-150 x 10^9/L), e variáveis clínicas relevantes foram registradas: uso de medicamentos (corticoides e/ou dapsona), antecedente de esplenectomia, resposta ao tratamento. Níveis de TPO em uma população de oito voluntários sadios foram também determinados. **Resultados e conclusões:** Níveis significativamente mais elevados de

TPO foram observados em pacientes com plaquetopenia inferior a 30 x 10^9/L (121,5 ± 86,00 pg/mL) em comparação com os demais grupos de pacientes plaquetopênicos e com os voluntários sadios (85,36 ± 20,41 pg/mL) ($p < 0,0001$). Não foram observadas diferenças nos valores da TPO entre os demais pacientes com PTI e os voluntários sadios. Correlação inversa entre os níveis de TPO e a contagem de plaquetas só foi observada nos pacientes com contagem de plaquetas inferior a 30 x 10^9/L (Rs = -0,53; $p = 0,05$) e nos pacientes em corticoterapia (Rs = -0,86; $p = 0,001$). Não houve associação entre os níveis de TPO e as demais variáveis clínicas analisadas. Em conclusão, nossos dados reproduzem os achados que mostram que a PTI é uma condição em que o aumento da TPO livre esperado em pacientes com plaquetopenia não ocorre na magnitude esperada, mas mostram que, na subpopulação de pacientes com plaquetopenia mais grave e particularmente nos usuários em corticoterapia, a correlação inversa entre TPO e contagem de plaquetas observada em outras plaquetopenias também ocorre.

213. TRATAMENTO DE PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IMUNOLÓGICA REFRATÁRIA: APRESENTAÇÃO DE CASO

Pinheiro PNB, Vaez R, Souza RC, Nascimento JMD, Vieira ACK, Marques MO, Lemos GGD, Goncalves JMM, Santos JS, Lourenco DM

Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) refratária é uma doença de difícil manejo, como mostra o seguinte caso. **Caso:** Mulher de 35 anos apresentou petéquias, equimoses, gengivorragia, menorragia e intensa trombocitopenia (1.000 plaquetas/mm³). Feito diagnóstico de PTI em 24 abril de 2014. Foi inicialmente tratada com altas doses de prednisona (PDN), com elevação discreta da contagem de plaquetas e manifestação hemorrágica sempre que se reduzia a dose da PDN. Recebeu imunoglobulina intravenosa em alta dose (IgIV) em 8 de maio de 2014 (25 g/dia por 5 dias), e a contagem de plaquetas chegou a 86.000/mm³. Com a redução de dose da PDN, manteve contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm³, com sangramento e grande resistência ao uso de corticoide por causa dos efeitos colaterais. Recebeu IgIV ainda em outras duas ocasiões, com elevação fugaz da contagem de plaquetas até no máximo 133.000/mm³. Recebeu, então, rituximabe em 12 de setembro de 2014 (500 mg semanais por 4 semanas), elevando a contagem de plaquetas até 41.000/mm³, contagem que se manteve entre 15 e 25 mil, sem sangramento. Voltou a ter manifestação hemorrágica e necessitou de PDN em maio de 2015; feito um 2º ciclo de rituximabe em 28 maio de 2015 (200 mg semanais por 4 semanas), mas sem incremento do número de plaquetas, apesar de melhora clínica. Voltou a usar IgIV por 5 dias, em 2 julho de 2015 (5º ciclo). Em 28 julho de 2015, foi submetida à esplenectomia por laparotomia com preparo com IgIV (6º ciclo) e com lenta elevação da contagem de plaquetas até o máximo de 48.000. Manteve-se com plaquetas em torno de 10.000 a 30.000, com suspensão gradual da PDN até novembro de 2015 e sem sangramento até fevereiro de 2016, quando teve novamente hemorragia cutâneo-mucosa com plaquetas de 11.000. Recebeu novamente PDN e iniciou azatioprina 100 mg/dia em 11 de março de 2016, mas ainda sem melhora clínica. Recebeu, então, romiplostim em 24 março de 2016, com dose inicial de 3 mcg/kg (180 mg) em aplicações semanais. A dose de romiplostim foi elevada até 6 mcg/kg na sexta aplicação, e a contagem de plaquetas elevou-se de 10.000 para 172.000/mm³ em 27 de abril de 2016. O romiplostim foi descontinuado por indisponibilidade da droga. Em 14 de abril de 2016, a azatioprina foi suspensa por causa de anemia e neutropenia. Em 5 de maio de 2016, voltou a ter sangramento e plaquetas 9.000/mm³, e recebeu PDN e 7º ciclo de IgIV, com melhora clínica, mas sem elevação significativa da contagem de plaquetas. Iniciou ciclosporina A em 8 de junho de 2016, que vem usando até o momento, com resposta clínica apenas, mas mantendo trombocitopenia. Voltou a ser hospitalizada em 18 junho de 2016, e recebeu PDN e o 8º ciclo de IgIV, alcançando plaquetas de 45.000. A dose de CSA foi elevada para 150 mg/dia em 30 junho de 2016. Mantendo-se sem sangramento, e a última contagem de plaquetas em 28 de julho de 2016 foi de 22.000/mm³. **Conclusão:** O uso de agonistas do receptor de trombopoetina, ainda que tenham custo elevado e demandem uso por tempo prolongado, permite menor exposição a imunossupressores, que têm maiores efeitos colaterais, e ainda permite redução do uso de tratamento de resgate com IgIV, que também tem custo elevado.

214. INTERVALO DE REFERÊNCIA PARA O CARTUCHO INNOVANCEPFA P2Y NO EQUIPAMENTO INNOVANCEPFA-200* NA POPULAÇÃO BRASILEIRA: APLICAÇÃO DO MÉTODO NÃO PARAMÉTRICO DOS PERCENTIS

Menezes PPL[a], Rodrigues NMA[b], Carvalho MB[a], Furtado FM[a]

[a] *Sabin Laboratório Clínico, Brasília, DF, Brasil*
[b] *Siemens Healthcare, Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: Definir o intervalo de referência para pacientes normais para o teste realizado no INNOVANCE®PFA-200* utilizando o cartucho INNOVANCE®PFA P2Y. Este sistema destina-se a auxiliar a detecção de disfunção plaquetária no sangue total humano citratado. Trata-se de um analisador que utiliza cartuchos para o teste, no qual é simulado *in vitro* o processo de adesão e agregação plaquetária no seguimento de uma lesão vascular. O cartucho P2Y é utilizado para detectar a disfunção plaquetária induzida pelo bloqueio dos receptores plaquetários P2Y12, característico de medicamentos como o clopidogrel, cangrelor e ticagrelor. Os trombos arteriais ricos em plaquetas são relativamente resistentes à fibrinólise e tendem a induzir a reoclusão após a reperfusão inicial. Apesar da inibição da ciclooxigenase pelo ácido acetilsalicílico (AAS), a ativação das plaquetas ainda pode ocorrer por vias independentes do tromboxano A2, levando à agregação de plaquetas e à formação de trombina. Para a prevenção, pode ser utilizado o clopidogrel, um antagonista do receptor de difosfato de adenosina (ADP), que bloqueia o componente P2Y12 do receptor de ADP e inibe a ativação e agregação plaquetária. Ele possui efeito antitrombótico sinergístico quando combinado com o AAS. **Material e métodos:** Utilizou-se o cartucho INNOVANCE®PFA P2Y no equipamento INNOVANCE®PFA-200* e o método de amostragem direto, em que foram dosadas 41 amostras, provenientes de pacientes naturais de diversos estados brasileiros, com os seguintes critérios de inclusão: indivíduos maiores de 18 anos, ausência de comorbidades e medicações que afetem a atividade plaquetária, abstinência alcoólica nas últimas 48h, ausência de tabagismo e de histórico pessoal e familiar de sangramento. As coletas foram realizadas no local de execução do teste por punção venosa atraumática a vácuo em fossa antecubital, utilizando agulha 0,80 x 25 mm em tubos de plástico contendo citrato de sódio 3,2%, e o teste foi realizado em no máximo 4 horas no equipamento INNOVANCE®PFA-200*. **Resultados:** Encontrada média de 78,9 segundos, mediana em 75 segundos e desvio padrão de 21,8 segundos. **Discussão:** O Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) C28-A2 e C28-A3 recomenda o método de amostragem como abordagem principal para estabelecer os intervalos de referência. O método de amostragem direto, segundo suas diretrizes, envolve a seleção de indivíduos referência utilizando critérios de exclusão, inclusão e particionamento bem-definidos antes ou após a coleta e processamento das amostras. Ao analisar os dados, foi observado que eles não demonstraram uma distribuição do tipo gaussiana e, portanto, foi utilizada a metodologia não paramétrica dos percentis (utilizado percentil 95) para a definição dos valores de referência. O valor de normalidade definido para o cartucho P2Y foi de 46,2 (percentil 2,5) a 132 segundos (percentil 97,5). **Conclusão:** Por meio da dosagem dos 41 pacientes saudáveis, com naturalidade de diferentes estados do Brasil, foi possível determinar os intervalos de normalidade para o teste realizado no PFA-200. Com essa estimativa de valores para a população brasileira, os resultados podem ser utilizados como referência em laboratórios nacionais, uma vez que não encontramos na literatura muitos dados especificamente sobre essa população.

215. TRATAMENTO PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA REFRATÁRIA: RELATO DE CASO

Gomes RP[a], Loss SR[a], Alves PRG[a], Tarram PE[a], Moraes PHA[a], Americo AD[a], Dalmazzo LFF[a], Prado-Junior BPA[b], Oliveira LCO[a]

[a] *Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Introdução: A púrpura trombocitopênica trombótica adquirida (PTT) é uma microangiopatia trombótica caracterizada pela pêntade plaquetopenia, anemia hemolítica microangiopática, sintomas neurológicos, febre e lesão renal aguda. Sua incidência é de 3 casos por milhão de adultos por

ano, sendo mais comum em negros e mulheres. É causada pela redução da atividade de ADAMTS13, uma protease que cliva o fator de von Willebrand (vWB), causando um desequilíbrio da homeostase da coagulação e, consequentemente, a formação de microtrombos vasculares. O diagnóstico deve ser baseado no quadro clínico e em exames laboratoriais, como redução da atividade de ADAMTS13, trombocitopenia e presença de sinais de anemia microangiopática. O tratamento de primeira linha baseia-se na plasmaférese, podendo ser associado corticoide. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 34 anos, negra, admitida com cefaleia, turvação visual, plaquetopenia e anemia microangiopática. Feita hipótese de PTT, com posterior confirmação por meio da dosagem da atividade de ADAMTS13 (menor que 5%) e pesquisa positiva do inibidor, com início imediato de plasmaférese (1 volemia/dia) e prednisona (1 mg/kg/dia). No entanto, evoluiu sem melhora de quadro clínico, optando-se por aumentar a volemia processada na plasmaférese para 1,5 por dia. Após 10 sessões, por conta da piora neurológica, foi iniciado rituximabe (375 mg/m^2/semana por 4 semanas). Com 16 dias de tratamento, seguiu com flutuação do nível de consciência, déficits motores transitórios e sem melhora dos marcadores de hemólise. Iniciadas ciclofosfamida (750 mg/m^2, 2 pulsos semanais e 4 pulsos mensais), N-acetilcisteína (150 mg/kg) e transfusão de plasma (10 mL/kg 8 horas após cada sessão). Após todas as medidas adotadas, apresentou melhora neurológica e normalização da contagem de plaquetas e de LDH, recebendo alta para seguimento ambulatorial após 24 dias do diagnóstico. **Discussão:** A maioria dos pacientes responde bem ao tratamento inicial com plasmaférese e corticoide, porém alguns casos são refratários, devendo-se submeter o paciente à terapia de segunda linha. A PTT refratária é definida como falha de resposta plaquetária após 4 a 7 dias do início da plasmaférese, ou piora clínica apesar da terapia padrão. Além disso, é importante descartar causas infecciosas e outras doenças microangiopáticas. Para o tratamento da doença refratária, há diversas alternativas terapêuticas, sendo o rituximabe uma das mais encontradas em relato de séries de casos e estudos observacionais. Outras opções são esplenectomia, aumento da frequência da plasmaférese, ciclosporina e vincristina. Novas terapias como bortezomibe, N-acetilcisteína, eculizumabe, ADAMTS13 recombinante e terapia anti-FvW estão em estudo. No caso descrito, optou-se pela terapia com rituximabe, e por conta da piora progressiva do quadro neurológico, foram associados outros tratamentos, com resposta completa após 24 dias do diagnóstico. Apesar desse arsenal terapêutico, por tratar-se de uma doença rara, ainda há pouca evidência científica do benefício de cada medicamento. Diante disso, não foi possível atribuir qual a real contribuição de cada terapia adotada na melhora da paciente. **Conclusão:** A PTT é uma doença rara e com mortalidade de 90% se não prontamente diagnosticada e tratada. Por conta da possibilidade de falha da plasmaférese, são importantes o conhecimento das novas terapias e mais estudos para estabelecer as melhores opções terapêuticas na PTT refratária.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: DOENÇAS DA COAGULAÇÃO E FIBRINÓLISE

216. ARTROPATIA HEMOFÍLICA NA DOENÇA DE VON WILLEBRAND – NÓS PRECISAMOS FALAR SOBRE ISSO: RELATO DE CASO

Ferreira AA[a,b,c], Leite ICG[a], Scharff IC[c], Moura MA[c], Mendes RS[b], Paula NCS[b]

[a] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*

Introdução: A doença de von Willebrand é relativamente frequente, porém subdiagnosticada no Brasil. As hemartroses não são uma manifestação comum, mas ocorrem sobretudo no tipo 3, que corresponde a 1-5% dos casos. A recorrência de hemartroses pode resultar em artropatia semelhante à da hemofilia, mas cuja incidência, gravidade e manejo não têm sido bem descritos. O objetivo deste trabalho é relatar o desenvolvimento de artropatia grave em uma criança com doença de von Willebrand tipo 3, ressaltando o impacto pessoal, familiar e social, assim como a necessidade do estabelecimento de protocolos de tratamento. **Relato de caso:** Menino de 10 anos, com diagnóstico aos 6 de doença de von Willebrand. No momento da admissão, havia relato de episódios graves de epistaxe, gengivorragia, equimoses espontâneas e hematomas frequentes. Exames mostravam anemia grave (Hb 4,5 g/dL), contagem de plaquetas e tempo de sangramento normais, tempo de tromboplastina parcial ativado alargado, FVIII:C 2%, FVW:Ag < 5% e FVW:RCof < 10%. Em julho de 2014, dois dias após leve entorse de tornozelo direito, a criança apresentou dor e edema locais, sem sinais de fratura à radiografia. A hemartrose foi tratada com reposição de concentrado de fator, com resposta clínica extremamente lenta. A pesquisa de inibidor foi negativa. Após resolução do quadro, profilaxia com concentrado de fator foi mantida empiricamente por três meses. Por morar a 100 km do hemocentro, as viagens para receber a profilaxia resultaram em reprovação escolar por absenteísmo, e o paciente perdeu o seguimento clínico. Retornou após 14 meses, com alteração de marcha, dor e edema persistentes em tornozelo direito, e limitação da dorsiflexão (pé equino). A ressonância nuclear magnética evidenciou lesão osteocondral do tálus com 1,1 cm, edema medular adjacente, irregularidades nas superfícies ósseas na articulação tíbio-talar, derrame articular e espessamento da membrana sinovial. A profilaxia foi retomada, fundamentada em protocolos de tratamento de hemofilia, e fisioterapia motora foi instituída. Até o momento, não houve melhora clínica, e o paciente depende de muletas para se locomover. Está novamente afastado da escola. **Discussão:** Embora o desenvolvimento de artropatia seja reconhecido na doença de von Willebrand, estudos sistemáticos são escassos, e as práticas terapêuticas clínicas, ortopédicas e cirúrgicas são derivadas da experiência adquirida no tratamento da hemofilia. Dados recentes sugerem que a profilaxia secundária é efetiva e bem tolerada em pacientes com sangramentos recorrentes, e que a prevenção da artropatia é possível se a profilaxia for iniciada precocemente. As políticas públicas de saúde existentes no Brasil para portadores de coagulopatias hereditárias são omissas quanto ao tratamento domiciliar e a profilaxia em pacientes com doença de von Willebrand, o que dificulta o manejo das lesões articulares. Como na hemofilia, a artropatia na doença de von Willebrand pode causar dor crônica, deformidades e deficiências, afetando a qualidade de vida dos pacientes e onerando os sistemas de saúde e de previdência social. **Conclusão:** A artropatia na doença de von Willebrand é pouco discutida e potencialmente incapacitante, e há relatos de que possa ser prevenida por meio de profilaxia. Mais estudos sobre essa condição são necessários, assim como a revisão das diretrizes terapêuticas clínicas e operacionais.

217. PREVALÊNCIA DA ADESÃO AO TRATAMENTO PROFILÁTICO EM HEMOFILIA EM UM HEMOCENTRO DO SUDESTE BRASILEIRO

Ferreira AA[a,b,c], Leite ICG[a], Moura MA[c], Scharff IC[c], Mendes RS[b], Paula NCS[b]

[a] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Hospital Universitário, Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*

Introdução: A profilaxia é considerada o tratamento padrão para portadores de hemofilia com fenótipo grave. Um de seus principais objetivos, quando iniciada nos primeiros anos de vida, é evitar ou protelar o desenvolvimento de artropatia. Naqueles pacientes que já desenvolveram artropatia, a profilaxia é capaz de reduzir sangramentos, manter a mobilidade, permitir um estilo de vida mais ativo e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde. Incorporada pelo Sistema Único de Saúde em 2011, a profilaxia depende fundamentalmente da adesão dos pacientes para que seja efetiva. **Objetivo:** Descrever a prevalência de adesão às modalidades profiláticas de tratamento em portadores de hemofilia com fenótipo grave, tratados no Hemocentro Regional de Juiz de Fora (MG). **Métodos:** A todos os portadores de hemofilia com fenótipo grave tratados no Hemocentro Regional de Juiz de Fora, e/ou a seus responsáveis, foi apresentada, em mais de uma ocasião, a possibilidade de realização de profilaxia primária, secundária, terciária ou adaptada como forma de tratamento. Também foram esclarecidos os potenciais benefícios de cada modalidade. As informações foram transmitidas individualmente por médicos hematologistas durante consultas de rotina e também coletivamente em palestras promovidas pela instituição, tendo os pacientes como público-alvo. Após quatro anos de incorporação da profilaxia pelo Sistema Único de Saúde, foram avaliadas as porcentagens de portadores de hemofilia que aderiram ofi-

cialmente a cada modalidade profilática. **Resultados:** Em março de 2016, havia 66 pacientes portadores de hemofilia (52 do tipo A) com fenótipo grave em tratamento no Hemocentro Regional de Juiz de Fora. Um paciente se encontrava em regime de imunotolerância e foi excluído da análise. A idade dos pacientes variava de 3 a 84 anos (média de 28,9 anos). Quarenta pacientes haviam iniciado algum regime de profilaxia (61,5%), e quatro desses optaram por retornar ao tratamento de demanda. Conforme as modalidades e os critérios de elegibilidade para cada uma delas, três pacientes estavam em profilaxia primária (100%), sete em secundária (87,5%) e 26 em terciária e/ou adaptada (48,1%). Entre os pacientes elegíveis para profilaxia terciária e/ou adaptada, a média de idade dos que aderiram era de 27,1 anos, e a dos que não aderiram era de 39 anos ($p < 0,01$). **Discussão:** A profilaxia em hemofilia requer dedicação, tempo, preparação cuidadosa do medicamento para infusão e repetidas punções venosas, sendo a adesão em longo prazo crucial para o sucesso da prevenção de sangramentos e manutenção da saúde articular. Sabe-se que a adesão tende a ser mais alta em crianças e adolescentes, uma vez que os pais são os responsáveis pelo tratamento. Pacientes mais velhos, com artropatia grave já estabelecida e grandes limitações funcionais e sociais podem não reconhecer como benéficas as mudanças em seu tratamento, impostas pelas infusões profiláticas. **Conclusão:** O reconhecimento dos obstáculos à adesão ao tratamento e o desenvolvimento de estratégias multidirecionais para contorná-los são os primeiros passos para que se alcancem os benefícios clínicos e de qualidade de vida relacionada à saúde que a profilaxia se propõe a oferecer. O planejamento terapêutico deve ser individualizado, e a custoefetividade da profilaxia terciária precisa ser mais bem definida.

218. APLICAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL DOS TESTES DE MISTURA NO LABORATÓRIO DE HEMOSTASIA

Costa HZ, Comar SR

Laboratório de Hematologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Os testes de mistura são procedimentos utilizados no laboratório de hemostasia para investigar a causa de prolongamentos no tempo de protrombina (TP) e/ou no tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), no intuito de fazer a distinção entre deficiências de fatores de coagulação, presença de inibidores inespecíficos, como o anticoagulante lúpico, inibidores fator específico, como os dirigidos diretamente contra os fatores VIII e V, e o uso de anticoagulantes como heparinas e inibidores diretos da trombina. Os testes de mistura tiram proveito do fato de que amostras com níveis de fatores de 50% da concentração normal podem resultar em TPs e TTPAs normais. Quando o problema é a deficiência de um fator da coagulação, misturar o plasma do paciente 1:1 com plasma que contém 100% de atividade do fator em questão resulta em um nível igual ou maior que 50% desse fator da coagulação na mistura, que faz normalizar o TP e/ou TTPA; ou seja, o teste de mistura mostra correção. Correção com mistura indica deficiência de fator; já a falha para corrigir indica a presença de algum inibidor ou outro tipo de interferência, como a presença de drogas anticoagulantes. O objetivo desse trabalho foi fazer uma atualização sobre o uso dos testes de mistura no laboratório de hemostasia. A compreensão dos fatores que influenciam o procedimento técnico e a interpretação dos resultados dos testes de mistura são vantajosas para o laboratório de hemostasia, médicos e pacientes. Além disso, o enfoque prático adequado dos testes de mistura tem boa relação custo-benefício, maximizando a eficiência dos diagnósticos, condutas médicas e tratamentos para os pacientes. Foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados científicos utilizando os seguintes termos: *mixing tests*, *coagulation*, *anticoagulant testing*, *activated partial thromboplastin time*, *prothrombin time*, *thrombin time*, *heparin assay*, *correction*, *non-correction*, *factor deficiency*, *lupus coagulation inhibitors*, *clotting assay*, *diagnostic tests*, *hemophilia*, *factor VIII*, *factor IX*, *factor V*. Após o cotejo das informações levantadas, foram desenvolvidos diagramas estruturados e simplificados, nos quais são mostradas as sequências de passos recomendados para elucidar, por meio dos testes de mistura, as várias possibilidades de alteração nos resultados dos testes de *screening* de coagulação. O teste de mistura é um teste simples e barato que pode trazer muitos benefícios clínicos e laboratoriais se realizado e interpretado de maneira correta, uma vez que direciona as investigações, facilitando a escolha dos exames solicitados subsequentemente no intuito de elucidar um diagnóstico. Mesmo sendo um teste relativamente simples, um olhar crítico se faz necessário, por existirem diferentes variáveis que influenciam os resultados, como a gravidade de uma deficiência de fator, a natureza e/ou a força de um inibidor, erros pré-analíticos, tipo de analisador coagulométrico empregado, a escolha e preparo do *pool* de plasmas normais, a sensibilidade dos reagentes envolvidos e os critérios utilizados para a interpretação das correções. Os testes de mistura são sobremaneira úteis na investigação de testes de *screening* de coagulação prolongados, e o principal desafio para o laboratório é estabelecer critérios confiáveis que possibilitem a correta interpretação dos resultados dos testes de mistura.

219. HEMOFILIA A ADQUIRIDA APÓS IMPLANTE DENTÁRIO: RELATO DE CASO

Silva ACV, Silva MLDO, Neto RFS, Eidt I, Mallmann MB, Fermino FA

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivo: Relatar caso de paciente com hemofilia A adquirida após implante dentário, que apresentou quadros recorrentes de equimoses, hematomas e hemartrose. **Materiais de métodos:** As informações foram obtidas por meio da revisão de prontuário e da literatura. **Resultados:** L.A.S.B., sexo masculino, 69 anos, procurou a emergência médica com hematomas e equimoses em membro superior esquerdo e região inguinal direita. Relatou início dos sintomas 60 dias após procedimento de implante dentário. A investigação laboratorial inicial revelou tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) prolongado (87,5s/DIN 3,1), tempo de protrombina (TP) e hemograma normais. Realizados também TTPA com mistura, atividade do fator VIII (0,2%) e pesquisa de inibidor de fator VIII (2148 UI/mL). Com esses resultados, feito o diagnóstico de hemofilia A adquirida. Prescrita inicialmente prednisona 70 mg/dia, sendo posteriormente associadas ciclofosfamida 100 mg/dia e azatioprina 50 mg/dia. Por conta da permanência dos sintomas e episódios de hemartrose de repetição, foram realizados 4 ciclos de rituximabe associados à ciclofosfamida 50 mg e prednisona 70 mg/dia, evoluindo com melhora clínica. Apresentou novos episódios de hemartrose, para os quais foi utilizado complexo protrombínico parcial ativado, com melhora. **Discussão:** Hemorragias são sinais recorrentes em doenças hematológicas. Particularmente na hemofilia, os indivíduos apresentam hemartroses de repetição, embora possam desenvolver qualquer tipo de sangramento. O paciente em questão foi diagnosticado com hemofilia adquirida A, doença rara, caracterizada pela produção de anticorpos contra o fator VIII da coagulação. Em mais de 50% dos casos, não é possível identificar uma causa, mas é descrita a associação com doenças autoimunes, por exemplo. Na literatura, existem poucos relatos de cirurgias como gênese do desenvolvimento de distúrbios de coagulação, e só recentemente procedimentos odontológicos têm sido reconhecidos como um possível fator causal. O diagnóstico é feito pela história clínica do paciente, exame físico e exames laboratoriais. O TTPA prolongado, associado à diminuição da atividade do fator VIII e à presença do inibidor, confirmam o diagnóstico e foram encontrados no paciente em questão. O tratamento é realizado com corticosteroides, sendo obtidos resultados satisfatórios, em consonância com a literatura. No entanto, em determinados casos, como o relato apresentado, pode ser necessário o uso de corticoesteroides associados a outras drogas (ciclofosfamida, azatioprina, 6-mercaptopurina, vincristina e rituximabe). Quando necessário, pode ser realizado também o controle do sangramento por meio da administração de derivados do plasma humano, concentrados de fator VIII recombinante ou desmopressina. Pode utilizar-se, também, o concentrado de complexo protrombínico ativado. **Conclusão:** O caso relatado e as publicações pesquisadas mostram a importância da suspeita clínica, mesmo perante um quadro raro, bem como uma adequada investigação diagnóstica. De modo semelhante, é importante identificar um fator desencadeante, quando houver. Sendo assim, é de fundamental importância ressaltar a associação da hemofilia A adquirida com o procedimento odontológico, na presença dos sinais e sintomas relatados no caso.

220. HEMOFILIA A ADQUIRIDA PÓS-PARTO: RELATO DE CASO

Junior IOF[a,b], Oliveira CM[b], Ferreira AA[c,d], Sudário LC[a,b], Pittella AMOL[e], Maciel BAR[a,b], Rodrigues DOW[a,b,c,d]

[a] *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), Uberlândia, MG, Brasil*
[c] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[d] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[e] *Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (SUPREMA), Juiz de Fora, MG, Brasil*

Introdução: A hemofilia A adquirida (HAA) é uma entidade rara decorrente da produção de autoanticorpos contra o Fator VIII da coagulação. A presença desses anticorpos pode estar associada a condições autoimunes, drogas, doenças neoplásicas e gestação, porém, em sua grande maioria é idiopática. O diagnóstico envolve aspectos clínicos e achados laboratoriais, como o alargamento do tempo de tromboplastina parcial ativado, diminuição dos níveis de Fator VIII e a presença de anticorpos contra tal fator. As manifestações da HAA caracterizam-se por sangramentos mucocutâneos e intramusculares. No período gestacional, o sangramento vaginal pode ser a única manifestação. O tratamento para a HAA envolve o uso de agentes imunossupressores, redução das hemorragias e intervenção sobre a etiologia da produção do inibidor. **Relato de caso:** Mulher, 34 anos, primípara, 40 dias após parto cesáreo sem intercorrências, desenvolveu espontâneamente sangramentos intramusculares e hematomas no dorso, antebraço e membros inferiores. Apresentava passado de ooforectomia e cirurgia para próteses mamárias sem intercorrências hemorrágicas. Sem histórico pessoal ou familiar de sangramento. Foi encaminhado pela Obstetrícia ao Serviço de Coagulopatias da Fundação HEMOMINAS. Os exames laboratoriais de triagem para distúrbios de coagulação identificaram alargamento do tempo de tromboplastina parcial ativado isoladamente. A seguir, foram solicitados exames para investigar doença de von Willebrand, dosagem do Fator VIII, IX e pesquisa de inibidor do FVIII. Com a diminuição do Fator VIII circulante e a presença de inibidor foi fechado o diagnóstico de HAA. A pesquisa para doenças autoimunes e neoplasias foi negativa. O tratamento foi iniciado com prednisona (1 mg/kg), com resolução dos hematomas, negativação do inibidor e retorno à normalidade dos níveis séricos de FVIII após 3 meses de tratamento. **Discussão e conclusão:** A HAA pode ser importante causa de quadros hemorrágicos puerperais. Por tratar-se de patologia incomum, o diagnóstico é tardio e difícil na maioria dos casos. **Palavras-chave:** Inibidor; Hemofilia A; Fator VIII; Imunossupressão; Hemofilia A adquirida.

221. PARÂMETROS BIOLÓGICOS DA HEMOSTASIA EM PACIENTES IDOSOS PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA

Lyra ACB, Long LFB, Magalhães MC, Almeida AJ, Ferry FRA

Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Os pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) estão vivendo mais, convivendo com doença crônica, e com maior sobrevida, porém ainda menor que a população geral. Eventos provocados pela inflamação crônica e pela senescência celular são comuns aos dois grupos, sendo seus efeitos ainda não esclarecidos. A inflamação crônica provocada pela infecção do HIV está associada com o estado de hipercoagulabilidade, condição inerente da hemostasia no processo inflamatório que ocorre não somente pelas injúrias vasculares, como também por outros mecanismos patogênicos da doença. **Objetivos:** Avaliar os parâmetros biológicos da hemostasia [coagulagrama, fibrinogênio (FI), fator von Willebrand (FvW), antitrombina (AT), dímeros-D (D-D)] em pacientes infectados pelo HIV com idade igual ou maior de 60 anos (GE) em uso de tratamento antiretroviral (TARV) e de indivíduos idosos ≥ 60 anos HIV não infectados (GC) correlacionando-os com valores de células TCD4+, carga viral (CV) e uso de inibidores de protease (IP). **Metodologia:** Estudo com delineamento transversal de 73 pacientes e 58 indivíduos do GC. O GE foi estratificado de acordo com a contagem de células TCD4+ (≥ 500 céls/mm^3 e < 500 céls/mm^3), IP e CV. A análise estatística foi realizada através do pacote estatístico *SPSS for Windows*, os resultados expressos através da média, desvio-padrão e mediana, sendo considerado significante um $p \leq 0,05$. Os participantes do GE e GC foram captados do ambulatório de Clínica Médica e Imunologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital. **Resultados e discussão:** A AT e o D-D apresentaram significância estatística quando comparados os valores entre os grupos estudados GC e GE ($p < 0,001$/ $p < 0,030$) respectivamente, sugerindo a eficácia da TARV no controle da inflamação crônica quando usada regularmente pelos pacientes. Os outros itens não tiveram significado. Ambos os grupos apresentaram alterações nos valores de normalidade de D-D e FI. No GE em uso de IP observamos aumento no FI ($p = 0,007$), o que sugere a correlação desta medicação com o estímulo à inflamação e consequentes modificações na hemostasia. Não observamos alterações significantes na categorização da CV e de linfócitos TCD4+. Os estudos efetuados em pacientes jovens sobre este tema, entretanto, mostram diversidade quando comparados ao nosso grupo. Essa discordância pode estar relacionada ao tratamento aderente dos idosos HIV+. O envelhecimento leva naturalmente ao aumento de alguns parâmetros hemostáticos, como FI, D-D e FvW, relacionados à senescência celular, que não mostrou mudanças nesse perfil quando comparados com os paciente HIV corretamente tratados. **Conclusão:** O controle da doença pelo tratamento adequado dos pacientes HIV+ em uso regular da TARV mostrou indícios de ser fator protetor para esses indivíduos, já que encontramos um maior risco de hipercoagulabilidade nos indivíduos do GC. Devido à diferença da nossa população estudada, pela correlação com o envelhecimento e por apresentar uma pequena amostra, demais estudos são necessários para corroborar nossos achados.

222. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE EM PACIENTES COM HEMOFILIA EM MINAS GERAIS

Brener S[a], Salomon T[b], Chaves DG[a], Martins PRJ[a], Mambrini JVM[b], Peixoto SV[b,c]

[a] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Escola de Enfermagem (ENF), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução e objetivo: Vários estudos mostram o impacto negativo da hemofilia na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes, questão que não é bem explorada nos países em desenvolvimento. Este estudo transversal teve como objetivo avaliar a QVRS e seus fatores associados em pacientes adultos (≥ 18 anos) com hemofilia A e B atendidos em oito das 21 unidades da Fundação HEMOMINAS, centro de referência para o tratamento da hemofilia em Minas Gerais. **Material e método:** O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e todos os participantes assinaram termo de consentimento. Os dados foram obtidos por meio de entrevistas individuais contendo informações do perfil sociodemográfico do paciente, características clínicas e epidemiológicas. Dados clínicos e laboratoriais foram coletados nos prontuários dos pacientes e avaliação de qualidade de vida foi feita por meio da aplicação do instrumento específico Haem-A-Qol, versão em Português. A análise estatística foi realizada mediante regressão logística ordinal (modelo de odds proporcionais) para cada domínio da QVRS (pontuação dividida em tercis). Os pacientes atendidos no período de agosto/2011 e julho/2012 foram convidados para o estudo e 175 participantes (147 com hemofilia A e 28 com hemofilia B) foram incluídos. **Resultados e discussões:** A idade dos participantes variou entre 18 e 68 anos, sendo eles predominantemente não brancos (61,9%), solteiros (59,4%) e com mais de 9 anos de estudo (81,9%). A pontuação média total do Haem-A-Qol foi de 36,96 (intervalo de 0-100), com piores desempenhos no domínio "esporte e lazer" e melhores no domínio "relacionamentos". A QVRS foi pior entre os participantes mais velhos, os menos instruídos, não brancos, que não estavam trabalhando, que foram hospitalizados no último ano, que não tiveram uma única consulta médica nos últimos 12 meses e entre aqueles com o maior número de articulações afetadas. Além disso, pacientes com hepatite B apresentaram QVRS significativamente pior no domínio de "esporte e lazer", também observada em pacientes casados. De maneira diferente, indivíduos casados relataram melhor QVRS no domínio "maneiras de lidar com a doença". Os pacientes com hemofilia B relataram pior QVRS no domínio "autopercepção". **Conclusão:** Os resultados obtidos serão trabalhados e permitirão o desenvolvimento de programas específicos para os grupos mais vulneráveis, melhorando a qualidade de vida de pacientes com hemofilia. **Financiamanto:** FAPEMIG; Fundação HEMOMINAS.

223. AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA DO PROGRAMA DE IMUNOTOLERÂNCIA EM HEMOFILIA A NO BRASIL: RESULTADOS PRELIMINARES

Rodrigues SHL[a], Melo HT[a], Araujo JB[a], Rezende S[b]

[a] *Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH), Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução e objetivo: O tratamento de indução de imunotolerância (ITI) é indicado para pacientes com hemofilia A (HA) congênita que desenvol-

vem inibidores persistentes contra o Fator VIII (FVIII) infundido. No Brasil, a ITI foi implantada preliminarmente em 2011 pelo Ministério da Saúde, por meio da Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH), e oficializado em junho de 2014 por Portaria Ministerial. O objetivo deste trabalho é apresentar o panorama da ITI no Brasil. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo que utilizou como banco de dados o Sistema Hemovida Web Coagulopatias (HWC), no período entre outubro de 2011 e dezembro de 2015. Os participantes elegíveis eram pacientes com HA grave/moderada com inibidores persistentes (≥ 2 medições superior ≥ 5 unidades Bethesda [UB]/mL) e com necessidade de uso de agentes *bypassing* (concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado, CCPa ou fator VII ativado recombinante, CFVIIar) para controle de eventos hemorrágicos. Não houve exclusão com base na idade no início do ITI, o tempo desde o desenvolvimento de inibidores ou pico histórico. A maioria dos pacientes iniciou ITI quando o título de inibidor foi ≤ 40 BU/mL. O protocolo consistiu de 50 unidades internacionais (UI) por quilograma (kg) de concentrado de FVIII (derivado do plasma [pd] ou recombinante [r]) 3 vezes por semana. Mediante falha de resposta, a dose foi aumentada para 100 UI/kg diariamente. Todos os pacientes/responsáveis assinaram um termo de consentimento. A resposta foi considerada como sucesso total, parcial e falha. **Resultados e discussões:** Foram incluídos 240 pacientes, que representam 56,1% do total de pacientes elegíveis (n = 428). A mediana de idade, ao início da ITI, foi de 7 anos (variação de 1-49 anos). Dos 240 pacientes incluídos, 81 (33,8%) finalizaram a ITI. Destes, 65 (80,2%) pacientes apresentaram resposta, dos quais 39 (59,6%) e 26 (35,8%) foram resposta total e parcial, respectivamente. Dezesseis (19,8%) pacientes tiveram falha terapêutica, 17/240 (7,1%) abandonaram o tratamento e um total de 188 (78,3%) e 52 (21,7%) pacientes utilizaram pdFVIII e rFVIII, respectivamente. Os estados do Tocantins, Goiás, Espírito Santo, Rio Grande do Sul e Ceará foram os que apresentaram maior adesão de pacientes, com percentuais superiores a 80%. A região com maior percentual de inclusões foi o Sudeste, com 45,6%, seguido, respectivamente, pelas regiões Nordeste, Sul, Centro-Oeste e Norte, com 20,7%, 20,7%, 6,2% e 6,2% do total de inclusões. A mediana de inclusão de pacientes foi de 58 pacientes/ano. A análise da eficiência da ITI de acordo com o tipo de concentrado de FVIII utilizado, dose e potenciais fatores confundidores encontra-se em andamento. **Conclusão:** Conclui-se que o protocolo de ITI praticado no Brasil foi capaz de erradicar os inibidores em 80% dos pacientes incluídos, sendo estes não selecionados como "risco favorável" com base em parâmetros que influenciam o sucesso da ITI. Uma vez que este resultado refere-se a somente 30% dos pacientes incluídos, uma análise completa sobre a eficiência deste esquema exigirá um acompanhamento mais longo dos pacientes. A aderência ao programa de ITI pelos centros foi alta, sendo melhor representada pela região Sudeste.

224. EVALUATION OF THE IMPACT OF HEMOVIDA WEB COAGULOPATIAS ON THE IMPROVEMENT OF CARE OF INHERITED BLEEDING DISORDERS: THE BRAZILIAN EXPERIENCE WITH A WEB-BASED REGISTRY

Rezende SM[a], Rodrigues SHL[b], Pinheiro KN[b], Silva DLQ[b], Simoes BJ[b], Melo H[b], Araujo JPB[b], Barca D[b]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[b] *Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (CGSH), Ministério da Saúde, Brasília, DF, Brazil*

Introduction: Inherited bleeding disorders (IBD) are heterogeneous conditions, which require treatment for life. Management of these disorders is complex and costly. Therefore, good quality data of the affected population is crucial, due to the large amount of resources involved, to guide policy planning. This study aimed to describe the impact of a national, web-based registry – the Hemovida Web Coagulopatias (HWC) – in the management of IBD in Brazil. **Methods:** The system was developed in PHP 5.0 language and is available on the Internet at http://coagulopatiasweb.datasus.gov.br. The system can be accessed using Internet Explorer 7, Mozilla Firefox, or Google Chrome. The system was validated in September 2008, and a national training course for users took place in November 2008. It was then launched nationally, with input from January 1, 2009, onwards. The HWC collects variables related to socio-demographic, clinical, laboratory, and treatment data of patients with IBD. **Results and discussion:** Within 6 years, an increment of 47.6% on the diagnosis of IBD was observed, increasing from 11,040 in December 2007 to 21,066 in December 2014. This has projected Brazil as the third largest population of patients with hemophilia (n = 11,497), after India (n = 17,470) and the United States (n = 17,131); it is also the third regarding von Willebrand's disease (n = 6,544), after the United States (n = 11,463) and the United Kingdom (n = 10,254). Most (70.6%) patients with IBD registered in the HWC are male and 39% are in the age range of 20-39 years. Severe, moderate, and mild hemophilia A accounted for 38.4%, 25.0%, and 23.7% of patients, respectively. Severe, moderate, and mild hemophilia B accounted for 33.4%, 31.4%, and 22.2%, respectively. In 2014, 77.8% and 79.0% of patients with hemophilia A and B, respectively, were tested for inhibitors (screening test). Inhibitor titration was recorded in 77.4% (n = 540) of patients with hemophilia A who had a positive screening test (n = 698). Inhibitors were of low response (less than 5 BU/mL) in 43.7% (n = 236) and of high-response (> 5 BU/mL) in 54.4% (n = 294) of patients with hemophilia A; in ten patients (1.9%), titration was negative. Inhibitor titration was recorded in 70.3% (n = 19) of patients with hemophilia B who had a positive screening test (n = 27). Of these, 52.6% (n = 10) and 47.4% (n = 9) were low and high responders, respectively. The increment of the purchase of factor VIII and IX concentrates after 2010 in Brazil reflects the data on the per capita use of these products. In 2014, the per capita use of factor VIII and IX in Brazil was 2.89 and 0.48, respectively. This represents an increment of 57.8% and 45.8% when compared with data from 2010, which were 1.22 and 0.26, respectively. **Conclusion:** HWC was an effective tool in the increment of registration of patients with IBD in Brazil. Furthermore, it was an essential tool to support policy planning and monitor prevalence and treatment of IBD, as well as support for the implementation of home therapy, prophylaxis, and immune tolerance. Future applications should focus on surveillance, health outcomes, and research.

225. AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO DO TESTE DE GERAÇÃO DE TROMBINA PELO MÉTODO DE CAT (CALIBRATED AUTOMATED THROMBOGRAM) NAS CONDIÇÕES DE HIPO E HIPERCOAGULABILIDADE

Duarte RCF[a], Ferreira CN[b], Rios DRA[c], Jardim LL[d], Rezende SM[d], Carvalho MG[a]

[a] *Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Colégio Técnico (COLTEC), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ), Divinópolis, MG, Brasil*
[d] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: Avaliar o desempenho do teste de geração de trombina (GT) pelo método de CAT (*Calibrated Automated Thrombogram)* para detectar os estados de hipo e hipercoagulabilidade, como parte do processo de implantação e validação deste. **Material e métodos:** Para avaliação do estado de hipercoagulabilidade, foram utilizados *pools* de plasma de jovens, com idade média de 21 anos, em uso ou não de contraceptivo oral (CO), enquanto para avaliação do estado de hipocoagulabilidade foram utilizadas as seguintes amostras: a) plasma deficiente em FVIII (Sigma Aldrich Ltda®) sem diluição (< 1% FVIII); b) plasma deficiente diluído com *pool* de plasmas normais (50% FVIII) e c) *pool* de plasmas normais sem diluir (100% FVIII). Os reagentes fator tissular (FT) em baixa (*Low TF*) e alta concentração (*High TF*), calibrador e Fluca (substrato fluorescente+Ca^{++}) são provenientes da Stago (França). Os dados foram analisados pelo teste Mann Whitney e por meio da análise de variância e do teste de Kruskal-Wallis. P < 0,005 foi considerado significativo. **Resultados:** Mulheres em uso de CO apresentaram um estado de hipercoagulabilidade, caracterizado por valores significativamente aumentados de *Endogen Thrombin Potential* (ETP) (p = 0,0009) e *Peak* (p = 0,0009) em relação às mulheres não usuárias de CO. Este aumento foi mais pronunciado nas reações realizadas com o FT em baixa concentração (reação mais lenta, com maior sensibilidade para detecção de alterações na via intrínseca e de TFPI/PS). Com relação às amostras deficientes em FVIII, nas reações realizadas com o *Low TF*, foi observado um aumento significativo nos valores de ETP (p = 0,0002) e *Peak* (p < 0,0001) à medida em que se aumentavam os níveis de FVIII, obtendo-se uma melhor discriminação das diferentes concentrações desse fator, comparado às reações com o reagente *High TF*. **Discussão:** O aumento dos parâmetros de GT nas mulheres em uso de CO pode ser explicado pela possível elevação de FVIII e redução de PS e TFPI em função do uso do hormônio. O teste de GT mostrou-se uma técnica sensível para avaliação da hipocoagulabilidade, uma vez que foi ob-

servado um aumento nos parâmetros de GT com aumento na concentração de FVIII nas reações realizadas com o reagente *Low* TF. O uso de FT em baixa concentração é essencial para a detecção dos estados de hipo e hipercoagulabilidade relacionados às alterações da via intrínseca e de PS/TFPI. **Conclusão:** O teste de GT parece ser sensível para detecção e avaliação de estados de hiper e hipocoagulabilidade. Acreditamos que a implantação e validação deste poderá ter uma aplicação na avaliação hemostática dos distúrbios hemorrágicos e trombóticos.

Referências:

1. Ten Cate H, Hemker HC. Thrombin Generation and Atherothrombosis: What Does the Evidence Indicate? J Am Heart Assoc. 2016;5(8):pii:e003553
2. Berntorp E, Salvagno GL. Standardization and clinical utility of thrombin-generation assays. Semin Thromb Hemost. 2008;34(7):670-82.

226. CARACTERIZAÇÃO MOLECULAR DA DOENÇA DE VON WILLEBRAND TIPO 2

Freitas SS[a], Chaves DG[b], Prezotti A[c], Velloso-Rodrigues C[d], Rezende SM[a]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brasil*
[d] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*

Introdução: A doença de von Willebrand (DVW) é uma coagulopatia hereditária caracterizada pela deficiência do fator de von Willebrand (FVW). O FVW é uma glicoproteína multimérica sintetizada pelas células endoteliais e megacariócitos que desempenha importantes funções no processo de hemostasia. A DVW é a coagulopatia mais comum no mundo, com prevalência que varia de 1/1.000 a 1:10.000, sendo classificada em tipos 1, 2 e 3. A DVW tipo 2 é caracterizada pela deficiência qualitativa do FVW, sendo subdividida em subtipos 2A, 2B, 2M e 2N. O diagnóstico desses subtipos requer o emprego de técnicas especiais de coagulação e/ou de biologia molecular. O objetivo deste estudo é caracterizar as bases moleculares de pacientes com DVW tipo 2 atendidos nos centros estaduais de tratamento de coagulopatias. **Metodologia:** Um escore de sangramento desenvolvido pela *International Society of Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) é aplicado aos participantes da pesquisa, com o objetivo de avaliar a magnitude das manifestações hemorrágicas e analisar a associação genótipo-fenótipo. Foram desenhados cinco pares de iniciadores para os éxons 17, 18, 19, 20 e 28 do gene do FVW. No caso do éxon 28, incorporou-se, no desenho dos iniciadores, as diferencas de bases nitrogenadas entre o gene e o pseudogene, que apresentam alta homologia nesta região. As sequências geradas após amplificação e sequenciamento são comparadas com o alelo selvagem do gene do FVW utilizando o programa BioEdit Sequence Alignment (Ibis Biosciences, Carlsbad, EUA). A caracterização do subtipo da DVW associada ao genótipo é realizada buscando-se as mutações registradas no banco da ISTH. **Resultados:** Até o momento, foram coletadas 16 amostras de pacientes com DVW provenientes da Fundação HEMOMINAS e HEMOES. Foram sequenciados os éxons 18, 19, 20 e 28 de 9 pacientes. Três indivíduos foram classificados com relação ao subtipo da DVW tipo 2, sendo 2 deles classificados como subtipo 2A e um como subtipo 2B. Os pacientes classificados para o subtipo 2A apresentaram as mutações rs61750117 (Arg1597Trp) e rs61750577 (Arg1597Gln), e aquele classificado para o subtipo 2B apresentou a mutação rs61749370 (Pro1266Leu), todas localizadas no éxon 28 e reportadas no banco de dados do ISTH. Dezoito polimorfismos foram encontrados, dos quais destacamos: rs1063856 (Thr789Ala) e rs1063857 (mutação sinônima), ambos localizados no éxon 18, em 4 pacientes; rs267607376 (Glu852Arg), localizado no éxon 20, em seis pacientes; rs216310 (mutação sinônima) em 2 pacientes e rs216311 (Thr1381Ala) em 2 pacientes, ambos localizados no éxon 28. Todos os polimorfismos encontrados estão registrados no ISTH. **Conclusões e perspectivas:** A caracterização molecular de pacientes com DVW tipo 2 pode ser facilmente implantada por meio do sequenciamento de cinco éxons do gene do FVW. Neste trabalho, foram identificadas três mutações associadas aos subtipos 2A e 2B e 18 polimorfismos em 16 pacientes incluídos até o momento. Como perspectiva, planejamos a inclusão, no projeto, de pacientes com DVW tipo 2 provenientes de outros centros brasileiros e a incorporação dos testes moleculares na rotina da identificação desses pacientes.

227. IMMUNOLOGICAL PROFILE OF PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: RESULTS FROM THE HEMFIL STUDY

Jardim LL[a], Chaves DG[b], Silveira-Cassette AC[a], Silva ACSE[a], Portugal MS[b], Cerqueira MH[c], Prezotti A[d], Lorenzato CS[e], Bom JVD[f], Rezende SM[a]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[c] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[d] *Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brazil*
[e] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brazil*
[f] *Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden, Netherlands*

Introduction: Previous cross-sectional studies have evaluated the effect of factor (F) VIII replacement on the immunological profile of patients with hemophilia A (HA), but no study investigated this in previously untreated patients (PUPs). This study aimed to investigate the immunological profile of PUPs with HA in comparison with healthy, non-hemophiliac boys. **Methods:** For this, a panel of chemokines, cytokines and microparticles (MPs) were evaluated in 32 PUPs with HA and 47 healthy controls by flow cytometry. **Results and discussion:** PUPs had higher plasma levels of CXCL8/IL-8 (median, 130.9 pg/mL; interquartile range [IQR], 60.0-410.7; $p < 0.01$), IL-6 (median, 16.4 pg/mL; IQR, 6.2-80.3; $p < 0.01$), TNF (median, 4.6 pg/mL; IQR, 0-15.8; $p = 0.02$), IL-4 (median, 2.6 pg/mL; IQR, 0-6.5; $p = 0.01$), IL-10 (median, 5.9 pg/mL; IQR, 2.4-16.4; $p < 0.01$), and IL-17 (median, 4.1 pg/mL; IQR, 0-44.5; $p < 0.01$), and lower levels of CXCL9/MIG (median, 0 pg/mL; IQR, 0-2,873; $p = 0.03$) when compared with controls. Higher levels of MPs derived from endothelium (median, 8.3 MPs/μL; IQR, 3.8-15.2; $p < 0.01$), erythrocytes (median, 13.5 MPs/μL; IQR, 7.8-19.1; $p < 0.01$), platelets (median, 29.1 MPs/μL; IQR, 8.1-206.2; $p < 0.01$), leukocytes (median, 9.5 MPs/μL; IQR, 5.6-22.7; $p = 0.01$), neutrophils (median, 5.0 MPs/μL; IQR, 3.5-8.4; $p < 0.01$), and T-lymphocytes (median, 6.2 MPs/μL; IQR, 3.7-9.1; $p < 0.01$) were observed in PUPs when compared with controls. **Conclusion:** PUPs with HA have a distinct immunological profile characterized by a prominent pro-inflammatory status. The authors hypothesize that this is triggered by bleeding, which activates coagulation and inflammation.

228. AVALIAÇÃO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO DESENVOLVIMENTO DE INIBIDORES EM PACIENTES COM HEMOFILIA A GRAVE: RESULTADOS DO ESTUDO HEMFIL

Brommonschenkel CC[a], Jardim LL[a], Chaves DG[b], Portugal MS[b], Cerqueira MH[c], Prezotti A[d], Lorenzato CS[e], Franco VKB[f], Rezende SM[a]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[d] *Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brasil*
[e] *Centro de Hematologia e Hemoterapia do Paraná (HEMEPAR), Curitiba, PR, Brasil*
[f] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil*

Introdução: A hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica hereditária, ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência do Fator VIII (FVIII), que acomete 1:5.000-1:10.000 nascimentos masculinos. O tratamento da HA é realizado por meio da infusão constante de concentrado de FVIII. Entretanto, durante o tratamento, aproximadamente 10-30% dos pacientes desenvolvem aloanticorpos (inibidores) que neutralizam a atividade coagulante do fator infundido, levando à ineficácia da reposição. O motivo pelo qual alguns pacientes com HA desenvolvem inibidores ainda não é conhecido. O presente estudo objetiva avaliar as características clínicas dos pacientes incluídos no estudo HEMFIL, que é um estudo de coorte prospectivo brasileiro multicêntrico em andamento. **Métodos:** Este estudo acompanha os pacientes previamente não tratados (PUPs) até o 75º dia de exposição (DE) ao fator. As variáveis coletadas incluem caraterísticas genéticas, imunológicas e clínicas. Até o presente, 51 pa-

cientes com HA (FVIII: C < 2%) foram incluídos, entre fevereiro de 2013 até junho de 2016, provenientes de cinco centros no Brasil. Eles foram acompanhados por meio de avaliação clínica e do preenchimento de formulários em visitas periódicas. Foram calculados os números de eventos e suas respectivas porcentagens para as variáveis categóricas e a mediana e o *interquartile range* (IQR) para variáveis contínuas. A comparação entre os grupos foi feita utilizando Teste T para variáveis independentes, com auxílio do software SPSS Statistics versão 20.0 (IBM, Armonk, USA). **Resultados e discussão:** A mediana de idade dos pacientes foi de 10 meses (IQR, 6,0-12,0) e a mediana de peso foi de 9 kg [IQR, 8,1-10,8]. Os pacientes eram, em sua maioria, brancos (64%); com o tipo sanguíneo tipo O (33,3%); nasceram por via cesariana (70,5%); com mediana de tempo de gestação de 39 semanas [IQR, 38-40]. A mediana de tempo de amamentação foi de 12 semanas [IQR, 4-24]. A maioria dos pacientes foram diagnosticada devido a manifestações hemorrágicas (45,1%) e 17,6% devido à histórico familiar na ausência de sintomas clínicos. O histórico familiar de hemofilia esteve presente em 66,6% dos pacientes, e 3,9% relataram histórico familiar de inibidor. A mediana dos DE dos pacientes que ainda se encontram em acompanhamento foi de 5 [IQR, 0-16] dias. Dos 51 pacientes incluídos, 15 (29,4%) já finalizaram o acompanhamento, sendo 8 (53,3%) porque completaram 75 DE sem desenvolvimento de inibidor (grupo 1) e 7 (46,7%) devido ao desenvolvimento de inibidor (grupo 2), dos quais 6 (85,7%) estão em tratamento de imunotolerância. A análise estatística revelou que o grupo 2 apresentou maior número de casos de histórico familiar de inibidor ($p < 0,01$) e menor número de pacientes diagnosticados em HA por motivo de sangramento ($p < 0,01$) quando comparado ao grupo 1. **Conclusão:** Concluímos que os grupos 1 e 2 não apresentaram diferenças com relação às maioria das variáveis analisadas, exceto com relação ao motivo de diagnóstico e ao histórico familiar de inibidor. A amostragem de um número maior de pacientes permitirá melhor avaliação da diferença entre os grupos. **Finaciamento:** FAPEMIG.

229. PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO DOS HEMOFÍLICOS ASSISTIDOS NA MACRORREGIÃO NORTE NO ESTADO DO CEARÁ

Menezes RSP[a], Deolindo AMR[a,b], Fernandes JMA[a], Oliveira MA[a], Silva KSA[a], Araújo AK[a], Alves MPV[a], Araújo AM[a], Sousa FJS[a], Parente RMM[a]

[a] *Hemocentro Regional de Sobral (HRS), Sobral, CE, Brasil*
[b] *Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, CE, Brasil*

Introdução: As coagulopatias hereditárias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência quantitativa e/ou qualitativa de uma ou mais das proteínas plasmáticas da coagulação. Dentre elas, destaca-se a hemofilia, doença hereditária de gene recessivo e ligada ao cromossomo X. No estado do Ceará são atendidos na rede pública cerca de 525 hemofílicos. Na macrorregião norte do estado, são cadastrados cerca de 69 pessoas com hemofilia. Para a garantia da integralidade da atenção oferecida aos hemofílicos, faz-se necessária uma equipe multidisciplinar onde suas ações sejam planejadas de forma a oferecer um atendimento qualificado e que contribua com a promoção, prevenção, tratamento e reabilitação dos mesmos. Para tanto, é significativo o conhecimento do perfil destes pacientes de forma a atender suas especificidades. **Objetivo:** Descrever o perfil sociodemográfico dos hemofílicos atendidos no Hemocentro Regional de Sobral. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo e documental com abordagem quantitativa, realizado no ambulatório de Coagulopatias do Hemocentro Regional no município de Sobral, no mês de junho de 2016. A amostra foi composta por 69 prontuários de hemofílicos assistidos no referido ambulatório. Os dados foram coletados utilizando um formulário padronizado previamente elaborado pelos pesquisadores. Após a coleta, os dados foram representados em tabelas e gráficos. Os aspectos éticos foram respeitados, como preconizado pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. **Resultados:** Dos 69 hemofílicos assistidos, 100% são do sexo masculino, distribuídos nas seguintes faixas etárias: 32 com menos de 20 anos; 27 de 20 a 40 anos; e 10 acima de 40 anos. Quanto à classificação por grau relacionado aos níveis de fator deficiente, foram identificados que 27 são graves, 19 moderados e 12 de grau leve. Todos são hemofílicos tipo A. Com relação à modalidade de tratamento, 43 estão sob demanda e 26 em profilaxia secundária. **Discussão:** Corroborando com a literatura, um número significativo de hemofílicos são do sexo masculino. No ambulatório tem sido observada uma demanda crescente de novos cadastros de menores de 1 ano, o que justifica o número expressivo de hemofílicos na faixa etária mais jovem, acompanhado do aumento de casos no grau grave. Essa demanda crescente poderia sugerir uma acessibilidade maior aos exames diagnósticos e encaminhamento para serviço de referência. Paralela a essas informações, o quantitativo de pacientes em tratamento na modalidade de profilaxia secundária vem aumentando, o que se reflete numa perspectiva de uma maior redução de complicações hemorrágicas para esses pacientes, promovendo uma melhoria na qualidade de vida dos mesmos. **Conclusão:** Conhecer o perfil desses pacientes oportuniza aos profissionais e gestores informações necessárias no planejamento das ações de forma a buscar uma atenção integral oportunizando aos pacientes e seus familiares maior segurança e um melhoria na assistência prestada na rede assistencial SUS.

230. PSEUDOTUMOR NO PACIENTE HEMOFÍLICO COMPROMETENDO O SISTEMA NERVOSO PERIFÉRICO

Fernandes JMA[a], Deolindo AMR[a,b], Araújo AK[a], Menezes RSP[a], Silva KSA[a], Fernandes MMA[a], Brito ILP[b], Oliveira MA[a], Cabral A[a], Balreira KS[a]

[a] *Hemocentro Regional de Sobral (HRS), Sobral, CE, Brasil*
[b] *Santa Casa de Misericórdia de Sobral, Sobral, CE, Brasil*

Introdução: Pseudotumores em paciente hemofílicos caracterizam-se por hematomas que crescem descontroladamente, destroem os tecidos vizinhos e apresentam uma pseudocápsula fibrosa em sua periferia. As manifestações clínicas dependem de seu tamanho, localização e do comprometimento dos tecidos vasculares e nervosos circundantes. **Objetivo:** Relatar um caso de pseudotumor com envolvimento do sistema nervoso periférico em um paciente com hemofilia A grave. **Material e métodos:** A descrição do caso foi realizada por meio de revisão do prontuário médico do paciente, com análise da apresentação, evolução e reposta ao tratamento, comparando com dados da literatura. **Resultados:** Paciente do sexo masculino, com hemofilia A grave, 29 anos de idade, com histórico de seguimento ambulatorial irregular, com hematomas anteriores não tratados, que se apresentou ao ambulatório de coagulopatias com quadro de edema volumoso na coxa direita, endurecido e doloroso, de aproximadamente seis meses de evolução. O exame físico reveleu reflexo aquileu reduzido e sensações parestésicas na face posterior do membro inferior direito. Ao exame de tomografia computadorizada foi constatado extenso hematoma na musculatura interna da coxa direita, medindo 18,4 × 11,6 × 10,8 cm, envolvido por pseudocápsula fibrosa e sem sinais de invasão das estruturas ósseas e vasculares. **Discussão:** O estudo da condução nervosa evidenciou comprometimento de ramos do nervo ciático, caracterizados pela ausência do potencial sensitivo do nervo fibular superficial e redução acentuada da amplitude do potencial sensitivo do nervo sural. Foi instituído tratamento com Fator VIII, dose de 100 U/kg/dia durante 6 semanas. Houve redução importante da extensão do hematoma, assim como das sensações parestésicas, permanecendo ainda a redução do reflexo aquileu. Um novo curso de 6 semanas de reposição de Fator VIII, seguido por profilaxia secundária de longa duração, mantiveram a conduta conservadora, evitando o procedimento cirúrgico. **Conclusão:** Pseudotumores nos pacientes hemofílicos não são uma complicação frequente, o que pode ocorrer nos casos de hematomas inadequadamente tratados. A abordagem conservadora, com reposição do concentrado deficiente em altas doses diárias, deve ser instituída e, na falta de boa resposta, a cirurgia está recomendada.

231. DETERMINAÇÃO DO FATOR V COMO MARCADOR DE MONITORAMENTO DE DISFUNÇÃO HEPÁTICA

Trintinaglia L[a,b], Fassina K[b]

[a] *Universidade FEEVALE, Novo Hamburgo, RS, Brasil*
[b] *Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: O Fator V é um cofator presente no sistema de coagulação sanguínea sintetizado pelos hepatócitos, sendo a sua alteração relacionada com a presença de disfunção hepática. **Objetivo:** Avaliar a utilização do teste Fator V como um marcador de monitoramento de dano hepático. Para isso, foi utilizado um banco de dados vinculado ao Laboratório Weinmann – Grupo Fleury, composto de dados de pacientes que realizaram o exame Fator V nos meses de dezembro de 2015 a janeiro de 2016. Foram incluídos pacientes com diagnóstico de patologia hepática, sendo excluídos aqueles com apenas uma solicitação do exame. **Material e métodos:** Foram realizados 69 exames referentes à dosagem de Fator V, sendo que 38 solicitações enquadram-se no perfil analisado, caracterizando

quatro pacientes internados em um hospital privado na região Sul do Brasil. **Resultados e discussões:** O paciente P1 apresentou diagnóstico de hepatite A, com aumento das enzimas aminotransaminases, gama-glutamil transaminase (GGT), fosfatase alcalina e tempo de protrombina no período de internação. Os pacientes P2, P3, P4 apresentaram diagnóstico de hepatite C crônica, sendo observados níveis normais ou pouco alterados das enzimas aminotransaminases, GGT e fosfatase alcalina e prolongamento do tempo de protrombina. O P1 apresentou Fator V baixo e normalizando, o P2 apresentou níveis de Fator V abaixo do valor de referência e com pouca variação, enquanto os pacientes P3 e P4 apresentaram uma variação maior e próximo à referência. Logo, o estudo conclui que a dosagem de Fator V no período de internação pode ser favorável para realização do acompanhamento do dano hepático.

232. PSEUDOTUMOR EM PACIENTE HEMOFÍLICO A LEVE: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Santos PHJ[a], Cerqueira MH[a], Oliveira SM[a], Carvalho GS[a], Reis MBD[b], Renni MS[a]

[a] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução: A hemofilia é uma das causas de distúrbio hemorrágico hereditário. Pseudotumores ocorrem em 1-2% dos hemofílicos graves. Resultam de hemorragias repetidas em tecidos moles, subperiosteais ou em um local de fratura óssea com reabsorção inadequada do sangue extravasado, gerando uma área encapsulada de tecido coagulado e necrosado. Neste relato, descrevemos um caso de tratamento cirúrgico bem-sucedido em um paciente hemofílico A leve com pseudotumor na coxa direita e uma breve revisão da literatura. **Caso clínico:** Hemofílico A leve, 59 anos, com hepatopatia crônica por vírus B e C, hipertensão arterial sistêmica e insuficiência aórtica grave. Em agosto de 2010, observou-se abaulamento na face lateral da coxa direita, com o relato de hematoma secundário a um trauma ocorrido 3 anos antes. Ressonância nuclear magnética evidenciou formação expansiva heterogênea de 17,6 × 7,8 × 5,7 cm com epicentro no ventre muscular do vasto lateral e áreas de edema nos planos adjacentes, remodelamento ósseo e espessamento cortical da diáfise femoral. Encaminhado ao Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia por dor, aumento da região e refratariedade ao tratamento clínico. Em 16/06/2015, foi submetido à ressecção cirúrgica, aloenxerto ósseo e fixação com placa DCS. Após um ano, encontra-se sem evidências clínicas de pseudotumor hemofílico. **Discussão:** A hemofilia é um distúrbio hemorrágico hereditário recessivo, ligado ao X, que afeta quase exclusivamente pacientes do sexo masculino. Sangramentos musculoesqueléticos são as manifestações mais frequentes da doença. O pseudotumor é uma complicação rara que ocorre em 1-2% de pacientes com fenótipo grave, geralmente associado à lesão prévia. É, essencialmente, uma massa encapsulada fibrótica e vascularizada de crescimento lento, contendo sangue em diferentes estágios de degradação. Resulta de hemorragia crônica e recorrente, sem que o tempo de reabsorção tenha ocorrido, podendo evoluir com necrose e compressão das estruturas adjacentes. Apresenta-se como uma massa palpável e indolor ou com crises álgicas por episódios de sangramento agudo dentro do tumor, crescimento rápido ou compressão nervosa. Três mecanismos patogênicos são sugeridos: extensão de uma hemartrose sob pressão, sangramento no tecido mole adjacente com invasão óssea secundária ou sangramento subperiosteal com formação de cistos. Aspiração com agulha fina e biópsia são contraindicadas para diagnóstico devido ao risco de hemorragia, infecção e formação de fístula. A tomografia computadorizada de alta resolução e a ressonância magnética são excelentes ferramentas para visualização pré-operatória da extensão da lesão e seu efeito de massa em estruturas vizinhas vitais. Entre os diagnósticos diferenciais, incluem-se o sarcoma de Ewin, osteossarcoma, osteomielite e abscesso tuberculoso. O tratamento inicial do pseudotumor hemofílico é conservador com reposição de fator de coagulação e imobilização da área acometida. A remoção cirúrgica de toda a massa é o tratamento confiável, pois o pseudotumor provavelmente se reformará. A radioterapia e a embolização arterial têm mostrado resultados promissores como alternativa a uma cirurgia mais mutilante ou quando ela é contraindicada. **Conclusão:** Deve-se ressaltar que, mesmo na hemofilia A leve, complicações como o pseudotumor podem ocorrer como resultado do desconhecimento da doença.

233. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E CLÍNICO DOS PORTADORES DE COAGULOPATIAS DO CENTRO DE HEMOTERAPIA DE SERGIPE

Teles WS[a], Menezes AN[b], Silva APBP[b], Santos CAD[b], Celestino FC[b]

[a] *Centro de Hemoterapia de Sergipe (HEMOSE), Aracaju, SE, Brasil*
[b] *Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil*

Introdução: As coagulopatias hereditárias são distúrbios da coagulação sanguínea ocasionados pela deficiência dos fatores VIII e IX. Clinicamente, há 2 tipos de hemofilia: a do tipo A, que indica a deficiência do Fator VIII, e a hemofilia do tipo B, caracterizada pela deficiência do Fator IX. Ambas não se diferenciam clinicamente devido à forma de se manifestarem, que podem ser leve, moderada, severa e grave. **Objetivo:** Traçar o perfil epidemiológico e clínico dos pacientes hemofílicos cadastrados no Hemocentro coordenador de Sergipe (HEMOSE). **Material e métodos:** Foi realizada uma pesquisa documental transversal nos prontuários desses pacientes, correspondendo a amostra a 87 (100%) prontuários médicos. Dos 87 indivíduos pesquisados, 59,7% (52) são portadores da hemofilia. Destes, 98% (51) são do sexo masculino e apenas 2% (1) do sexo feminino. Já a síndrome de Von Willebrand, coagulopatia que afeta em maior quantidade o sexo feminino, representa 39% (34), sendo que 82,3% (28) indivíduos são mulheres, e apenas 17,7% (6) são homens. Dentre os indivíduos pesquisados, apenas 1,3% (1) é portador da deficiência apresentou deficiência do fator VII. Em relação aos sintomas apresentados pelos pacientes hemofílicos, 46,1% (24) apresentaram hemartrose, 19,2% (10) sangramentos, 13,4% (7) hematomas, 9,6% (5) dor articular, 1,9% (1) artropatia e 23% (12) indeterminados, sendo que alguns pacientes manifestaram mais de um sintoma. Quanto aos acometimentos das deformidades e incapacidades dos hemofílicos, a maior prevalência foram no joelho, seguido de tornozelo, cotovelo, mãos, pés e quadril. **Conclusão:** De acordo com os resultados, conclui-se a necessidade de conscientização dos portadores de hemofilia acerca da importância de revisões periódicas, visando evitar procedimentos invasivos, tornando-se essenciais as medidas preventivas e orientação, focando procedimentos voltados para autoexame e controle de lesões. **Palavras-chave**: Hemostasia; Hemofilia; Epidemiologia.

234. INIBIDOR ADQUIRIDO DE FATOR XI EM PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO

Campêlo DHC, Matos AV, Silveira MP, Hamerschlak N, Aranda VF, Spagnolo NFC, Colombini MP

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar a presença de um inibidor adquirido do Fator XI em paciente com mieloma múltiplo apresentando sangramento ativo de difícil controle pós-procedimento. **Relato de caso:** RS, sexo masculino, 77 anos, portador de mieloma múltiplo IgG-lambda desde fevereiro de 2010, submetido a inúmeros ciclos de quimioterapia, sendo o último em setembro de 2015. Em novembro de 2015 apresentou necessidade de abordagem cirúrgica emergencial após plegia de membros inferiores por compressão medular. Evoluiu bem no pós-operatório, com melhora clínica parcial, porém com sangramento contínuo em ferida operatória pelo dreno, quando foi evidenciada a presença de hematoma em sítio cirúrgico. Antecedentes de sangramento discretamente aumentado em abordagens cirúrgicas prévias. O coagulograma foi normal no pré- e pós-operatório imediato. No serviço de origem, recebeu empiricamente plasma fresco congelado, crioprecipitado, transfusão de plaquetas e ácido aminocaproico, sem melhora do sangramento. Amostras do paciente foram encaminhadas ao nosso serviço para análise e segunda opinião, sendo solicitados exames que mostraram alargamento de TP e TTPA (AP 60%, RNI 1,38, TTPa 1,91), com TT, fibrinogênio e testes de agregação plaquetária normais, tromboelastograma (ROTEM com reagente NATEM) com discreta hipocoagulabilidade cinética e pesquisa de deficiência do Fator XIII negativa. A partir desses resultados, foram investigadas alterações da via comum da coagulação (dosagens de fatores X e V), a dosagem de fatores VIII e IX, inibidor de Fator VIII e anticoagulante lúpico, todos dentro da normalidade, resultados atribuídos ao fato de ter recebido terapêutica de reposição. Com sangramento controlado, paciente recebeu alta. Retorna em fevereiro de 2016 com quadro de sangramento em sítio operatório. Coagulograma evidenciou maior alargamento de TTPA (3,04) com mistura sem correção, sugerindo a presença de inibidor e TP discretamente alterado (AP 64% e RNI 1,34), TT, fibrinogênio, fator de von Willebrand, fatores VIII e IX mantendo-se normais. Determinação do Fator XI resultou em

diminuição (20%) corrigida para níveis normais após diluição seriada (paralelismo) e evidenciado baixos título de inibidor (0,4 UB) pela metodologia de Bethesda. Paciente não chegou a receber terapêutica específica para distúrbio hemorrágico, pois evoluiu a óbito por sepse de foco pulmonar. **Discussão:** A presença de inibidor de Fator XI é rara na literatura. Geralmente, faz-se presente em pacientes com deficiência de Fator XI (tipo II) após múltiplas reposições de plasma fresco congelado. Além disso, associa-se a doenças autoimunes e presença de neoplasias, sendo rara sua ocorrência no mieloma múltiplo. Clinicamente, apresenta espectro amplo de manifestações hemorrágicas, desde assintomáticos e pequenos sangramentos secundários a procedimentos até sangramento espontâneo grave, este menos frequente. Por vezes, o tratamento não se faz necessário. Porém, em caso de sangramento, pode-se fazer uso de Fator VII ativado, complexo protrombínico e antifibrinolíticos, além de imunossupressão para erradicar o inibidor. **Conclusão:** O caso nos permite ilustrar a importância da correta investigação laboratorial de alterações no coagulograma, em que teste básico de mistura pode sugerir deficiência de fator ou presença de inibidor, orientando a adequada e pronta terapêutica.

235. SÍNDROME DE HIPOPROTROMBINEMIA-ANTICOAGULANTE LÚPICO: RELATO DE CASO

Reckziegel DA, Neves DCF, Xavier FD, Recova VL, Franca MP, Nonino A, Vasconcelos RS

Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, DF, Brasil

Objetivo: Reportar um caso de síndrome de hipoprotrombinemia-anticoagulante lúpico, patologia rara, porém com grandes repercussões clínicas. **Material e métodos:** Revisão de caso de paciente feminino, idosa, acompanhada em um serviço privado de Hematologia em Brasília. **Resultados:** Paciente TFLC, 73 anos, em seguimento na Hematologia com diagnóstico de linfoma marginal esplênico em 2013, com resposta completa após rituximabe monoterapia. Em novembro de 2014, apresentou episódio de AVE isquêmico, mantendo sequela de paresia de dimídio esquerdo, em uso de dupla antiagregação plaquetária com AAS e clopidogrel desde então. Em fevereiro de 2016, evoluiu com quadro de hematoma espontâneo subdural frontotemporoparieto-occipital, sendo adotada conduta conservadora pela neurocirurgia, interrompida a antiagregação plaquetária e iniciada investigação de distúrbio de coagulação. Apresentou novo sangramento subdural, evidenciado em tomografia de crânio em maio de 2016, evoluindo com rebaixamento do nível de consciência. Exames laboratoriais mostravam: Hb: 9,2 g/dL; Ht: 29,8%; VCM: 85; RDW: 14; leucócitos: 3.600; neutrófilos: 2.700; linfócitos: 612; plaquetas: 204.000; reticulócitos: 55.000; ferro: 42; ferritina: 75; INR: 2,33; TTPa P/C: 2,83; TGO: 11; TGP: 12; bilirrubinas totais: 0,37; DHL: 178; eletroforese de proteínas: Ptn 5,5; Alb: 2,8; gama: 0,75 sem pico monoclonal. FAN não reagente. Teste da mistura: TTPa plasma puro: 3,21; após mistura com plasma normal: 0,92. Atividade do Fator XII: 58% (VR > 60%); Fator VIII: 43% (VR > 50%); Fator V: 84% (VR > 50%); fibrinogênio: 547; atividade do Fator II: 8% (VR > 50%); Fator X: 77% (VR > 50%); Fator IX: 15% (VR > 70%); Fator VII: 80% (VR > 50%). Anticoagulante lúpico positivo. A paciente foi submetida à pulsoterapia com metilprednisolona 1 g por 3 dias, e manutenção com prednisona 60 mg/dia, evoluindo com redução do hematoma e normalização dos exames de coagulação. **Discussão:** A síndrome de hipoprotrombinemia-anticoagulante lúpico (LAHS) é uma associação de deficiência adquirida do Fator II e anticoagulante lúpico. É uma condição rara, que difere da síndrome do anticorpo antifosfolípide pela predisposição a sangramentos graves, além de trombose venosa ou arterial, sendo as manifestações hemorrágicas mais comuns. Geralmente ocorre em adultos jovens e está associada a doenças autoimunes e infecciosas. **Conclusão:** O caso apresentado, apesar de fora da faixa etária mais comum para a condição, apresentou manifestações clínicas e laboratoriais compatíveis. O diagnóstico de LAHS é difícil por ser uma condição rara; porém, deve ser ponderado devido à alta frequência de complicações hemorrágicas severas.

236. PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA TROMBÓTICA – DIFICULDADES NO DIAGNÓSTICO E NA TERAPÊUTICA: RELATO DE CASO

Zanotelli C, Tagliari G, Fassina KZ, Catelli DH, Capra MEZ, Fenili AC, Vidor S, Moreno FL, Vilela LP, Schuh H

Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: As microangiopatias trombóticas são distúrbios que se manifestam através de anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e trombose microvascular. Os achados clínicos são ditados pela distribuição desses microtrombos, sendo o envolvimento do SNC a característica dominante na púrpura trombocitopênica trombótica (PTT), enquanto o acometimento renal é mais frequente na síndrome hemolítico-urêmica (SHU). A avaliação inicial dos pacientes é baseada na exclusão de doenças sistêmicas que podem confundir o diagnóstico. Sempre que possível, deve-se dosar o ADATMS13, já que a PTT é definida por uma grave deficiência dessa enzima, relacionada à sua inibição por autoanticorpos específicos. O tratamento com plasmaférese (PEX) é uma urgência devido à mortalidade de aproximadamente 90% dos pacientes não tratados. Agentes imunossupressores têm sido propostos por uma possível etiologia autoimune da patologia. Os corticoides são os agentes inicialmente administrados; outros, como o rituximabe, cujo mecanismo é o clearance das células B CD20+ que produzem anticorpos anti-ADAMTS13, têm sido utilizados como opção nos casos refratários (Evidência 1C). **Objetivo:** Descrever dificuldades no diagnóstico diferencial das MAT e, por vezes, no manejo terapêutico. **Relato de caso:** Paciente RFS, branco, sexo masculino, 29 anos, hígido, tabagista, internou-se por queixas de cefaleia holocraniana, pulsátil, associada a náuseas, tonturas e parestesias. Presença de equimoses generalizadas sem correlação a traumas. Nega sintomas virais ou constitucionais. Exame neurológico sem alterações, exame de imagem descartou eventos hemorrágicos e/ou isquêmicos. Exames admissionais: anemia com presença de esquizóticos 2+, plaquetopenia e aumento significativo do DHL. Creatinina elevada, porém sem necessidade dialítica. Sorologias virais não reagentes. FAN reagente em título baixo, avaliado pela reumatologia que não evidenciou doença reumatológica. Vitamina B12 e perfil de ferro normais. Pesquisa de HPN negativa. ADAMTS13 não foi dosado por dificuldades técnicas e financeiras. Frente à suspeita de PTT, foi iniciado tratamento com sessões diárias de plasmaférese, concomitante a pulsoterapia com metilprednisona 1 g/dia por 3 dias, e manutenção com prednisona 1 mg/kg/dia. Realizou 18 sessões de plasmaférese, sem normalização da contagem plaquetária e aumento de DHL entre as plasmaféreses. Com isso, optou-se por uso de rituximabe, 375 mg/m^2, 1 vez por semana, por 4 semanas. Rapidamente apresentou normalização de plaquetas e DHL. Paciente segue em acompanhamento ambulatorial com contagens estáveis. **Conclusão:** O nível de atividade ADAMTS13 não pode ser utilizado isoladamente para fazer o diagnóstico da PTT devido à urgência de seu tratamento. O diagnóstico diferencial das MAT permanece, muitas vezes, sendo embasado no quadro clínico. Rituximabe é uma alternativa viável para tratamento dos casos sem resposta ao tratamento convencional (PEX/corticoterapia).

237. CARACTERÍSTICAS SOCIOEPIDEMIOLÓGICAS DE ADULTOS COM HEMOFILIA ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA – FHB/SUS/DF

Montoya LM[a], Costa AM[a], Imoto AM[b], Terol BN[a], Soares BMD[a], Amorim FF[a], Pereira JI[a], Almeida KJQ[a], Bezerra LB[a], Brawerman MS[b]

[a] *Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) Brasília, DF, Brasil*
[b] *Fundação Hemocentro de Brasília (FHB), Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: A hemofilia é um distúrbio da coagulação que afeta homens de todas as classes sociais. Nesse sentido, o objetivo do estudo foi avaliar as características socioepidemiológicas dos pacientes adultos com hemofilia atendidos na FHB. **Materiais e métodos:** Estudo transversal realizado em uma amostra prospectiva de pacientes com hemofilia, acima de 18 anos de idade, atendidos na FHB, no período de junho de 2015 a maio de 2016. Os dados sociodemográficos foram coletados por meio da autoaplicação de questionário semiestruturado. **Resultados:** Foram entrevistados 39 pacientes. Idade foi 31,1 ± 10,3 anos, 17 eram casados ou tinham união estável (43,6%); 20 eram solteiros (51,3%); e 2, divorciados/ separados (5,1%). Em relação à escolaridade, 7 tinham pós-graduação (17,9%); 2, ensino superior (10,3%); 17, ensino médio completo (43,6%); 3, ensino médio incompleto (7,7%); 2, ensino fundamental completo (5,1%); e 6, ensino fundamental incompleto (15,4%). A cerca da ocupação, 21 estavam empregados (53,8%); 13 estavam desempregados (33,3%); 3 eram aposentados por tempo de serviço (7,7%); e 2 eram estudantes (5,1%). A mediana da renda familiar foi R$2.750,00 (IQ: R$ 1.097,50 - R$ 6.625,00). Onze pacientes recebiam alguma modalidade de benefício do Estado (28,2%). Quanto à autopercepção de saúde, 4 consideravam sua saúde muito boa (10,3%); 23, boa (59%); 11, regular (28,2%); e 1, ruim (2,6%). Em relação às comorbidades: 5 apresentavam hipertensão arterial sistêmica (12,8%); 2, diabetes mellitus (5,1%); 4, hepatite C (10,3%);

3, doença de Chagas (6,7%), e 3, hepatite B (7,7%). Nenhum paciente relatou diagnóstico de depressão maior ou síndrome da imunodeficiência adquirida. **Discussão:** O estudo mostrou que a amostra foi composta sobretudo de adultos jovens. A maioria dos entrevistados tem emprego. Observou-se redução de beneficiários de programas do Estado em comparação com estudos realizados anteriormente no Brasil, o que sugere uma melhor inserção no mercado de trabalho, provavelmente decorrente de uma melhor prevenção de complicações incapacitantes para atividade laborativa. Os resultados apresentados também corroboram a afirmação de que a hemofilia pode afetar pacientes de todas as classes sociais. A maioria revelou autopercepção da saúde como boa, o que chama a atenção, considerando que na faixa etária desses pacientes ainda não havia profilaxia no país. Dentre as comorbidades, a com maior percentual foi a HAS, e pode estar associada à sua prevalência na população em geral. Deve haver tratamento especial para minimizar outros fatores de riscos para as complicações, como IAM e AVC, e desafios para os tratamentos. Já em relação às sorologias reagentes para as hepatites C e B, elas podem estar relacionadas com os pacientes mais velhos, que foram mais expostos ao uso de hemocomponentes antes dos testes de triagem no sangue dos doadores. Nenhum paciente teve sorologia reagente para HIV, talvez devido ao tamanho da amostra. Avalia-se que a amostra deve ser estendida para que os resultados ajudem no diagnóstico mais fidedigno da situação da saúde desses pacientes e consequentes intervenções para melhorar o tratamento e condições de vida. **Conclusão:** A população estudada foi composta predominantemente por adultos jovens, que apresentam boa inserção no mercado de trabalho e abrange todas as classes sociais. A autopercepção da saúde foi relatada como boa.

238. AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE AMOSTRAS NA DETERMINAÇÃO DO TEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ATIVADA, FATOR V E VIII

Somensi TM[a], Koga AH[b], Franzon CMR[a], Lopes ACW[a]

[a] *Laboratório Médico Santa Luzia, Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, SC, Brasil*

Objetivos: Para a maioria dos exames de rotina da coagulação, o tempo de estabilidade preconizado é de 4 horas. Nos laboratórios de grande porte, este limite de tempo para o processamento da amostra pode representar uma dificuldade importante para a logística de transporte, na medida em que se expandem os locais de atendimento e as centrais de análise se restringem a um ou dois locais. O presente estudo teve como objetivo avaliar a estabilidade do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA), fator V(FV) e Fator VIII (FVIII) após 6 e 8 horas de armazenamento e compará-los com os resultados obtidos no tempo < 4 horas. **Material e métodos:** Foram selecionadas 45 amostras randomizadas de pacientes que não estavam em uso de terapia com anticoagulação. Considerando o resultado de TTPA, 7 amostras apresentaram resultados alterados e 38 dentro dos limites de referência. As amostras foram analisadas em três diferentes tempos (< 4, 6 e 8 horas), mantidas à temperatura ambiente. Os resultados foram comparados utilizando o teste não paramétrico U de Mann–Whitney para análise do TTPA e, para os fatores V e VIII, o teste paramétrico teste t pareado, admitindo um nível mínimo de significância de $p < 0,05$. Além disso, em relação ao tempo < 4 horas, como critérios de análise, uma alteração média > 10% foi definida como diferença clinicamente relevante quando presente em mais de 25% das amostras. Os ensaios foram determinados pelo método coagulométrico, utilizando o equipamento Siemens BCS XP. Os reagentes utilizados para determinação do TTPA foram: ACTIN FSL e cloreto de cálcio. Para determinação da atividade do FV foram utilizados os reagentes plasma deficiente em Fator V e Thromborel®S e, para o FVIII, plasma deficiente em Fator VIII e Actin FSL. **Resultados:** Para a análise do TTPA, o teste U de Mann–Whitney demonstrou $p = 0,3093$ para o tempo de 6 horas e $p = 0,2942$ para o tempo de 8 horas. Na análise do FV, para o tempo 6 horas, o teste t pareado apresentou $p = 0,0097$ e, para 8 horas, $p < 0,0001$. Para o FVIII tanto em 6 horas quanto em 8 horas, o teste t pareado revelou valor $p < 0,0001$. Na análise individual, em relação à variação percentual dos resultados, nenhuma das amostras apresentou variação superior a 10% para o TTPA nos tempos de 6 horas e 8 horas. Porém, após 6 e 8 horas foi observado que a atividade do FVIII diminuiu mais que 10% em mais de 25% das amostras analisadas, e para o FV essa mesma variação ocorreu no tempo de 8 horas. **Discussão:** Considerando as análises estatísticas, o teste U de Mann–Whitney e a análise das variações percentuais dos resultados demonstraram não haver diferença significativa até o tempo de 8 horas para o teste de TTPA. Nossos resultados concordam com os encontrados por outros autores, que também consideraram haver essa estabilidade do TTPA em temperatura ambiente. Entretanto, a análise do teste t pareado e a análise das variações percentuais dos resultados apresentaram diferenças significativas para os fatores FV e FVIII após 4 horas de armazenamento. **Conclusão:** Por meio desses resultados, sugere-se que não há diferença significativa nos resultados de TTPA quando analisados dentro de 6 horas ou em até 8 horas, podendo prolongar o tempo de estabilidade da amostra para até 8 horas. Em relação aos fatores FV e FVIII, as amostras podem ser armazenadas por um período de até 4 horas, conforme a literatura, não sendo possível prolongar o tempo de estabilidade.

239. ESTUDO DA PERCEPÇÃO DA QUALIDADE DE SAÚDE E DA ATENÇÃO OFERECIDA ÀS PESSOAS COM HEMOFILIA NA FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA – FHB/SUS/DF

Montoya LM[a], Almeida KJQ[a], Amorim FF[a], Ribeiro LB[a], Brawerman MS[b], Costa AM[a], Pereira JI[a], Soares BMD[a], Souza SF[a], Terol BN[a]

[a] *Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) Brasília, DF, Brasil*
[b] *Fundação Hemocentro de Brasília (FHB), Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: A hemofilia é uma desordem na coagulação em decorrência da deficiência de fatores de coagulação VIII ou IX. Sangramentos podem ocorrer espontaneamente ou após traumas. Dependendo da gravidade da deficiência, é necessário fazer a aplicação dos fatores da coagulação de forma profilática para prevenir sequelas. Até 2011, o Brasil não oferecia o tratamento profilático e, portanto, a maioria dos pacientes adultos possui sequelas que afetam suas vidas. O objetivo deste trabalho foi analisar a autopercepção em relação à saúde e a atenção recebida pelos pacientes acompanhados na Fundação Hemocentro de Brasília. **Materiais e métodos:** Estudo transversal colhido em uma amostra prospectiva de pacientes atendidos na FHB, no período de março de 2015 a junho de 2016. Foi realizada autoaplicação do questionário semiestruturado para conhecer a percepção dos pacientes quanto à sua saúde e ao tratamento recebido. As variáveis incluem autopercepção da saúde, internações hospitalares no último ano, acompanhamento com fisioterapia, atenção da equipe da FHB em relação às queixas do paciente, explicações da equipe sobre atitudes e os cuidados com a saúde e tratamento e identificação da necessidade de apoio psicológico. **Resultados:** 17 pacientes responderam ao questionário. Dentre estes, 15 classificaram sua condição de saúde como boa (88,2%) e 2, como regular (11,8%). Nenhum paciente teve necessidade de internação hospitalar no último ano. Somente 3 pacientes relataram ter realizado acompanhamento com fisioterapia nos últimos 12 meses (17,6%). Em relação ao atendimento recebido, 13 pacientes relataram que sempre receberam atenção suficiente quanto às suas queixas pela equipe de saúde (76,5%), 3 receberam na maioria das ocasiões (17,6%) e 1 referiu que raramente recebeu atenção (5,9%). Doze pacientes relataram que nunca sentiram necessidade de acompanhamento psicológico (76,5%), 3 raramente (17,6%) e 1 muitas vezes (5,9%). Já 15 pacientes relataram que sempre recebiam explicações da equipe a cerca de cuidados com a saúde e tratamento (88,3%), 1 recebia muitas vezes (5,9%) e 1 referiu que raramente as recebia (5,9%). **Discussão:** A maioria dos pacientes ter relatado boas condições de saúde corroborada pela ausência de internações hospitalares no último ano. A atenção à saúde recebida na FHB foi avaliada como positiva, pois a maioria dos entrevistados relatou que sempre recebeu atenção suficiente quanto às suas queixas e explicações adequadas da equipe em relação à saúde e tratamento. Entretanto, os acompanhamentos psicoterápico e fisioterápico não têm sido vistos como parte importante do seu tratamento, visto que poucos pacientes realizaram fisioterapia no último ano ou acreditam necessitar de acompanhamento psicológico. Desse modo, podem estar sendo negligenciadas condições que causam impacto significativo em suas qualidades de vida, como a artropatia. Ademais, há necessidade de ampliar a amostra, considerando também a estratificação por gravidade, de modo a servir de informação permanente para a qualificação e aperfeiçoamento do serviço. **Conclusão:** Pacientes adultos com hemofilia atendidos na FHB consideraram como boa suas condições de saúde e avaliaram de forma positiva o serviço de atenção que lhes é prestado. Porém, acompanhamento fisioterápico e psicológico não têm sido percebidos como parte integrante do tratamento pelos pacientes.

240. COMPARAÇÃO ENTRE DOIS MÉTODOS PARA DOSAGEM DO ANTÍGENO DA PROTEÍNA S LIVRE

Castanhel APS, Franzon CMR, Lopes ACW

Laboratório Médico Santa Luzia, Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: A deficiência de proteína S é uma trombofilia hereditária associada a risco aumentado de tromboembolismo. Existem três ensaios laboratoriais disponíveis para avaliar a proteína S no plasma: atividade da proteína S, antígeno da proteína S livre e proteína S total. O ensaio para determinação da atividade da proteína S é suscetível a vários interferentes: medicamentos, sexo, idade e condições fisiológicas. A determinação da forma ativa desta proteína (fração livre) não é vulnerável a esses interferentes, sendo considerada mais adequada para triagem da deficiência. O presente estudo tem por objetivo comparar a dosagem do antígeno da proteína S livre no equipamento BCS XP Siemens através do método imunoturbidimétrico com o método imunoenzimático no equipamento Stago. **Material e métodos:** Foram selecionadas 14 amostras randomizadas de pacientes do sexo feminino, com volume suficiente para 2 alíquotas, das quais uma foi enviada para laboratório de apoio para dosagem da fração livre (método imunoenzimático – Asserachrom Freeman Proteína S Stago) e outra foi processada com o kit Innovance Free PS Ag — Siemens, no equipamento BCS XP — Siemens, pelo método imunoturbidimétrico. O ensaio foi calibrado com plasma padrão humano em diferentes diluições automáticas e controlado com dosagem de dois níveis de material de controle de qualidade. Os resultados foram analisados estatisticamente utilizando o software EP Evaluator® (avaliação de Slope, Intercept, Pontos de Decisão Clínica, Coeficiente de Correlação) e aplicação do teste t-student pela assessoria científica da Siemens, utilizando um intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** O teste t-student apresentou valor de p = 0,69. A análise de regressão linear evidenciou resultados de r = 0,97. O Slope foi de 1,079 e o Intercept de 0,64. **Discussão:** No presente estudo, a análise do teste t-student evidenciou que os resultados não apresentaram diferença estatisticamente significativa (p = 0,69, p > 0,05), sendo que o T calculado inferior ao T crítico indica que as médias dos métodos são iguais ao nível de significância de 5%. A análise de regressão linear evidenciou uma boa quantidade e qualidade de dados. A análise do Slope e Intercept indica que não há erro proporcional ou erro constante no método testado em relação ao método comparativo. A análise dos pontos de decisão clínica (60,1% e 113,6%) indica equivalência de resultados. **Conclusão:** Conclui-se que os métodos avaliados apresentam boa concordância no ensaio de proteína S livre.

241. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES ADULTOS COM HEMOFILIA ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA – FHB-SUS-DF

Souza SF[a], Almeida KJQ[a], Amoriam FF[a], Bezerra LB[a], Imoto AM[b], Costa AM[a], Soares BMD[a], Pereira JI[a], Montoya LM[a], Terol BN[a]

[a] *Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) Brasília, DF, Brasil*
[b] *Fundação Hemocentro de Brasília (FHB), Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: A hemofilia é uma desordem na coagulação em decorrência da deficiência de fatores de coagulação VIII ou IX, que pode levar a sangramentos, artropatias, restrição a atividades físicas, necessidade de procedimentos e doenças infecciosas transmissíveis por hemoderivados, o que pode levar a incapacidades e influenciar a qualidade de vida dos portadores. Ademais, há poucos estudos avaliando a qualidade de vida em pacientes adultos com hemofilia. Nesse sentido, o objetivo do estudo foi avaliar a qualidade de vida de pacientes com hemofilia, acima de 18 anos de idade, atendidos na FHB. **Materiais e métodos:** Estudo transversal colhido em uma amostra prospectiva de pessoas com hemofilia, acima de 18 anos, atendidos na FHB, Distrito Federal, de junho de 2015 a maio de 2016. Para avaliação da qualidade de vida, foi aplicado o questionário Haem-A-QoL, traduzido para língua portuguesa, que consiste em 46 itens que avaliam 10 dimensões (saúde física, sentimentos, autopercepção, esportes e lazer, trabalho e escola, enfrentamento, tratamento, futuro, planejamento familiar, e relacionamentos e sexualidade). Para análise da pontuação total e de cada domínio, utilizou-se o escore transformado em escala variando de 0 a 100, sendo 0 relacionado a melhor e 100 a pior qualidade de vida. **Resultados:** Foram avaliados 41 pacientes. A idade foi 31,1 ± 10,3 anos. Escore transformado do Haem-A-QoL foi 33,0 ± 15,3 (mediana: 31; IQ: 21,7 – 44,0). Os domínios que apresentaram pior desempenho foram Esportes e Lazer (47,0 ± 25,5), Saúde Física (45,0 ± 26,2), Tratamento (42,5 ± 18,7), Futuro (36,7 ± 24,9) e Autopercepção (35,1 ± 20,4). Relacionamento e Sexualidade (10,0 ± 17,2), Planejamento Familiar (12,2 ± 16,2), Enfrentamento (23,2 ± 19,5), Trabalho e Escola (23,6 ± 22,2) e Sentimentos (29,1 ± 28,1) foram os domínios que apresentaram melhor desempenho. **Discussão:** O maior comprometimento nos domínios Esportes e Lazer e Saúde Física sugere que o desenvolvimento de artropatia seja um componente importante no comprometimento da qualidade de vida da população estudada. Esse achado também pode estar relacionado ao fato de que, no passado, a prática de atividades físicas era desencorajada pelo risco de sangramento. Porém, o advento da profilaxia propiciou a participação dos pacientes em atividades de esporte, lazer, escola e trabalho, o que deve ser incentivado. O menor desempenho no domínio Tratamento sugere a importância de como a dependência do tratamento e da equipe médica afetam o dia a dia desses pacientes. A autopercepção prejudicada indica uma menor aceitação da imagem corporal, que pode levar a prejuízos sociais e sentimentos negativos de inferioridade. O melhor desempenho dos domínios Relacionamento e Sexualidade e Planejamento Familiar indicam que a hemofilia leva a um menor impacto nas relações sociais e futuro reprodutivo. Sendo assim, esses achados sugerem que abordagem terapêutica deve ser multiprofissional, integral e facilitando o acesso ao fator liofilizado. Por fim, mostram a importância do estabelecimento de ações que previnam o desenvolvimento de artropatia e promovam a reabilitação. **Conclusão:** Os domínios do Haem-A-QoL com maior comprometimento em pacientes adultos com hemofilia atendidos na FHB foram Esportes e Lazer, Saúde Física e Tratamento. Relacionamento e Sexualidade e Planejamento Familiar foram os domínios que mostraram melhor desempenho.

242. AVALIAÇÃO ARTICULAR E INDEPENDÊNCIA FUNCIONAL DE PACIENTES ADULTOS PORTADORES DE HEMOFILIA ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA – FHB/SUS/DF

Imoto AM[a], Soares BMD[b], Costa AM[b], Amorim FF[b], Almeida KJQ[b], Bezerra LB[b], Montoya LM[b], Terol BN[b], Pereira JI[b], Ribeiro AJT[a]

[a] *Fundação Hemocentro de Brasília (FHB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: A hemofilia é uma desordem na coagulação em decorrência da deficiência de fatores de coagulação VIII ou IX. Esse distúrbio predispõe a ocorrência de hemorragias intra-articulares que, na presença de ferro e fator de crescimento vascular endotelial, transformam a membrana sinovial em tecido inflamado, friável e altamente vascularizado. Hemorragias intra-articulares recorrentes podem comprometer a capacidade funcional e articular. O objetivo do estudo foi avaliar a independência funcional e o comprometimento articular de adultos portadores de hemofilia atendidos na Fundação Hemocentro de Brasília (FHB). **Materiais e métodos:** Estudo transversal colhido em uma amostra prospectiva de pacientes com hemofilia, acima de 18 anos de idade, atendidos na FHB no período de junho de 2015 a maio de 2016. Para avaliação da independência funcional, foi aplicado o Escore de Independência Funcional em Hemofilia (FISH), que consiste na avaliação do paciente em três domínios (autocuidados, transferências e locomoção). O escore pode variar de 8 a 32, sendo 8 relacionado a menor independência e 32 a maior independência. Para análise individual de cada domínio do escore FISH, utilizou-se o escore transformado em escala variando de 0 a 100, sendo 0 relacionado a pior independência e 100 relacionado a melhor independência. Para avaliação articular, aplicou-se o escore *Haemophilia Joint Health Score* (HJHS). Este escore avalia o comprometimento articular em seis articulações (joelhos, tornozelos, e cotovelos) e a marcha global. A pontuação do escore pode variar de 0 a 124, sendo 0 relacionada a ausência de comprometimento e 124 ao maior comprometimento articular. **Resultados:** Foram avaliados 22 pacientes. A idade média foi 30,4 ± 9,9 anos. Na avaliação da independência funcional, o escore FISH foi 26,8 ± 4,2 (mediana: 27; IQ: 22,0 – 32,0). Seis pacientes (27,3%) apresentaram 32 pontos no escore FISH, mostrando independência completa. O domínio com pior desempenho foi a locomoção (escore transformado em escala: 62,2 ± 28,4). Já o autocuidado apresentou o melhor desempenho (escore transformado em escala: 94,4 ± 7,4). Considerando a avaliação articular, a média do escore HJHS foi 20,5 ± 14,9 (mediana: 21,5; IQ: 6,0 – 32,2). A articulação que apresentou maior comprometimento foi o joelho esquerdo (5,6 ± 5,0), seguida do joelho direito (3,0 ± 4,6), tornozelo direito (2,6 ± 2,3), cotovelo esquerdo (2,6 ± 4,4), tornozelo esquerdo (2,4 ± 2,7) e cotovelo direito (2,2 ± 4,0). Dois pacientes (4,5%) não pontuaram no escore HJHS.

Houve correlação significativa entre os escores de FISH e HJHS (r = -0,796; p = 0,00). **Discussão:** Apesar de apenas seis pacientes apresentarem escore de pontuação máxima para independência funcional, observou-se uma média elevada do escore FISH. O item que apresentou maior pontuação foi o relacionado aos autocuidados, o que mostra a autonomia dos pacientes em atividades de vida diária. A pontuação no escore HJHS demonstra um baixo grau de comprometimento articular. **Conclusão:** Pacientes adultos com hemofilia atendidos na FHB apresentaram uma boa independência funcional e baixo grau de comprometimento articular. Esse estudo deve ampliar a amostra para o universo dos pacientes e servir de informação permanente para a qualificação e aperfeiçoamento do serviço.

243. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DA TROMBOFILIA EM PACIENTES DA REGIÃO DO ABC

Gouveia MC, Paludeti IG, Oliverira AC, Tavares HDA, Vasconcelos KDB

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: Trombofilia é definida como a tendência à trombose decorrente de alterações hereditárias ou adquiridas da coagulação ou fibrinólise, levando a estado pró-trombótico. No que diz respeito às formas hereditárias, as mutações mais pesquisadas são as do Fator V (Leyden), protrombina, antitrombina III, MTHFR, proteína C e S. Por outro lado, causas adquiridas estão relacionadas ao uso de anticoncepcional hormonal, imobilização, tabagismo, malignidades, cirurgias, síndrome do anticorpo antifosfolípide, entre outros. O protocolo da *American College of Chest Physicians* (ACCP) mantém guidelines baseados em evidência de que a pesquisa de mutações específicas e história familiar do paciente não interferem em seguimento e tratamento. Porém, o histórico pessoal e fatores de risco associados são dados relevantes no manejo desses casos. **Objetivo:** O intuito desse trabalho é avaliar se nos pacientes da região do ABC esses dados são estatisticamente significativos e compatíveis com o que já foi descrito na literatura**. Métodos:** Foram analisados 105 prontuários de pacientes com suspeita de trombofilia em clínicas privadas do grande ABC (Central Clinic), que haviam realizado a pesquisa de todas as mutações genéticas preconizadas. **Resultados:** Foi observado que as alterações genéticas não são estatisticamente significantes em relação a ocorrência de fenômenos trombóticos (p = 0,668), tampouco o histórico familiar (p = 0,397). Já os grupos de risco propostos nos guidelines da ACCP foram altamente significativos ($p = 3 \times 10^{-26}$), bem como histórico pessoal isolado (p = 0,010). **Discussão:** Os dados coletados neste trabalho corroboram com a literatura, onde fatores genéticos e histórico familiar não são relevantes para seguimento e conduta destes pacientes. Alguns artigos recentes vêm ainda questionar o impacto, potencialmente negativo, desta pesquisa na aderência e controle de tais pacientes, bem como na qualidade de vida. Atualmente, a pesquisa só está recomendada em casos seletos, frente aconselhamento, ciência e interesse do paciente e/ou familiares. **Conclusão:** Este trabalho condiz com o que está descrito na literatura a respeito do manejo da trombofilia. Com número razoável de pacientes, nossos resultados vêm fortalecer a ideia de que anticoagulação perene como profilaxia secundária não deve ser indicada mediante alteração genética ou história familiar isoladamente.

244. QUALIDADE DE ATENÇÃO ÀS PESSOAS ADULTAS COM HEMOFILIA OFERTADA PELA FUNDAÇÃO HEMOCENTRO DE BRASÍLIA – FHB/SUS/DF

Souza SF[a], Soares BMD[a], Costa AM[a], Almeida KJQ[a], Amorim FF[a], Brawerman MS[b], Bezerra LB[a], Pereira JI[a], Montoya LM[a], Terol BN[a]

[a] *Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS) Brasília, DF, Brasil*
[b] *Fundação Hemocentro de Brasília (FHB), Brasília, DF, Brasil*

Objetivos: A hemofilia é uma desordem na coagulação em decorrência da deficiência de fatores de coagulação VIII ou IX. Sangramentos podem ocorrer espontaneamente ou após traumas. Dessa forma, há necessidade de reposição de fatores da coagulação para evitar sangramentos. Até 2011, o Brasil não oferecia esse tipo de tratamento e, portanto, a maioria dos pacientes adultos apresenta sequelas que afetam suas vidas. O objetivo deste estudo foi analisar a qualidade da atenção ofertada pelo SUS-DF por meio do uso de instrumento para análise dos prontuários de pacientes adultos com hemofilia atendidos na Fundação Hemocentro de Brasília (FHB). **Material e métodos:** Estudo descritivo retrospectivo realizado no período de junho de 2015 a maio de 2016, a partir da análise de prontuários da FHB. A amostra incluiu pacientes acima de 18 anos de idade atendidos na FHB. As variáveis estudadas foram tipo de hemofilia (A ou B), classificação da gravidade da hemofilia, idade, concentração de consultas médicas no último ano, tipo de tratamento (profilaxia ou demanda), tipo de fator da coagulação em uso (plasmático ou recombinante), participação no programa de dose domiciliar de urgência, exames sorológicos realizados (doença de Chagas, hepatite B, hepatite C, HIV e HTLV) e estudo da presença de inibidor. **Resultados:** Foram analisados os prontuários de 18 pacientes, sendo 14 com diagnóstico de hemofilia A (77,8%) e 4 com hemofilia B (22,2%). Destes, 15 eram classificados como graves (83,3%) e 3 como leve (16,7%). A idade média foi 30,1 ± 10,9 anos e média de 2,9 ± 3,1 consultas no último ano. Em relação ao tratamento, 11 pacientes recebiam fator recombinante (61,1%) e 7 fator plasmático (38,9%), sendo que 14 estavam em tratamento com profilaxia (77,8%) e 4 por demanda (22,2%). Somente um paciente apresentava dosagem de inibidor positiva no último ano (5,6%). Em relação às sorologias, um paciente apresentava sorologia positiva para doença de Chagas (5,6%), 8 para vírus da hepatite C (44,4%), 2 para vírus da hepatite B (11,1%). Em um paciente, a sorologia para vírus da hepatite B era indeterminada (5,6%). Nenhum paciente apresentava sorologia positiva para HIV ou HTLV. **Discussão:** A análise dos dados apurados permite avaliar que todos os pacientes realizaram exames sorológicos periódicos e recentes e a concentração anual das consultas está adequada ao protocolo de tratamento do Distrito Federal. Observa-se que o elevado número de pacientes da amostra com hemofilia grave guarda coerência com a predominância do número de pacientes que recebem fator para profilaxia. Esse tipo de estudo deve ser permanente e incluir o número total de pacientes em acompanhamento no Distrito Federal. Por outro lado, os resultados devem ser compartilhados com a equipe de atenção para melhoria de suas práticas e rotinas. **Conclusão:** O estudo permite concluir que as pessoas com hemofilia atendidas na FHB dispõem de atenção de boa qualidade com preocupação efetiva sobre a integralidade da saúde.

245. AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS HEMOSTÁTICOS EM MULHERES JOVENS E NA PÓS-MENOPAUSA, EM USO OU NÃO DE HORMÔNIOS, E RELAÇÃO COM A LIPOPROTEÍNA A

Serenini DB, Ferreira CN, Carvalho MDG, Reis EA, Silva IFO

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Avaliação de parâmetros hemostáticos em mulheres jovens e na pós-menopausa, em uso ou não de hormônios, e a relação com o perfil lipídico, com ênfase na lipoproteína A [Lp(a)]. **Material e métodos:** Foram incluídas 82 mulheres, distribuídas em quatro grupos: jovens em uso de contraceptivo oral (JP n = 20) ou não (JN n = 20) e menopausadas em uso de terapia de reposição hormonal (MP n = 17) ou não (MN n = 25). A dosagem dos níveis plasmáticos do inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), fragmento 1+2 da protrombina (F1+2) e plasminogênio foi realizada em plasma citratado, utilizando o conjunto diagnóstico IMUBIND® PAI-1, ENZYGNOST F1+2 monoclonal e GLU PLASMINIGEN, respectivamente, cujo princípio analítico é o ensaio imunoenzimático de captura. O dímero D (D-Di) foi determinado utilizando o conjunto diagnóstico D-Dimer exclusion II pela técnica *Enzyme linked fluorescent assay*. Os níveis plasmáticos de colesterol total, triglicérides e glicose foram determinados por método colorimétrico-enzimático, a HDL por método direto, a LDL e VLDL, pela equação de *Friedwald*. Os níveis de Lp(a), apoliproteínas (apoA-I) e (apoB) foram determinados por turbidimetria. As análises estatísticas foram realizadas com o programa Minitab, versão 15.0, utilizando o teste de Mann-Whitney na comparação das medianas dos pares de grupos: JN×JP, MN×MP e JN×MN. A correlação de Sperman foi realizada entre todas as variáveis do estudo para cada grupo e também unindo-os em um único grupo. **Resultados:** Os valores de F1+2 foram significativamente mais elevados nos grupos MN em relação ao JN (p = 0,0001) e JP em relação ao JN (p = 0,0009). O plasminogênio plasmático não diferiu entre os grupos MN×MP (p = 0,9082). Os níveis de PAI-1 e D-Di foram significativamente maiores no grupo MN em relação ao JN, (p = 0,0136) e (p = 0,0004), respectivamente. Foram observadas diferenças significativas nas concentrações de CT entre todos os grupos; HDL entre JN×MN e LDL entre MN×MP e JN×MN. Para VLDL e TG, foram observadas diferenças entre JN×JP e JN×MN, enquanto para as apoA-I e apoB, entre JN×JP e JN×MN. Correlações lineares fortes foram observadas entre as variáveis F1+2 × TG (r = 0,824, p = 0,001) e F1+2 × VLDL (r = 0,824, p = 0,001) no grupo JN. A Lp(a) não apresentou diferença significativa em nenhuma das análises e

correlações. **Discussão:** Considerando-se o uso de hormônios, apenas a utilização de contraceptivos orais interferiu significativamente, elevando somente os marcadores hemostáticos F1+2 e plasminogênio, indicando o efeito pró-coagulante dos contraceptivos orais hormonais em aumentar os valores de F1+2, refletindo em aumento dos níveis de geração de trombina e uma hipofibrinólise com acúmulo de plasminogênio. Os dados apresentados sinalizam para o avanço da idade como um fator prejudicial à fibrinólise, considerando o aumento significativo nos níveis de PAI-1 em mulheres menopausadas em relação às jovens, ambas sem o uso de hormônio. Não foi possível sugerir que, diante da homologia estrutural da Lp(a) com o plasminogênio, níveis elevados de Lp(a) interferem no desempenho do sistema fibrinolítico. **Conclusão:** Uma análise conjunta dos dados dos perfis hemostático e lipídico permitiu concluir que a Lp(a) não influenciou os dados dos parâmetros hemostáticos e não teve alteração nos seus níveis em função do uso de hormônios e/ou idade.

246. SNP C2T NO FATOR 8 DE CRESCIMENTO E DIFERENCIAÇÃO E CREATINA FOSFOQUINASE (FRAÇÕES MM E MB) EM MILITARES PARTICIPANTES DO CURSO DE OPERAÇÕES NA SELVA

Bacha TJ[a], Oliveira MAA[b], Carneiro JS[c], Brito RS[c], Rosso TBH[a], Martins AMA[a], Goncalves MS[d], Neto JPM[b]

[a] *Centro de Instrução de Guerra na Selva (CIGS), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil*
[d] *Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz (CPqGM), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Salvador, BA, Brasil*

Introdução: Nos últimos anos, fatores genéticos têm sido atribuídos ao ótimo desempenho físico de atletas. É crescente o número de pesquisas envolvendo expressões de proteínas que possam influenciar as sequências diferenciadas nos genes e modificar características que alteram o desempenho físico. O fator 8 de crescimento e diferenciação (GDF8 ou miostatina), que exerce a função de limitar o crescimento exacerbado da musculatura esquelética, na forma ativa induz a expressão de inibidores do ciclo celular e inibe a expressão de fatores regulatórios miogênicos, os quais codificam fatores transcricionais de regulação na diferenciação muscular. **Objetivo:** Avaliar a possível influência do SNP GDF8 (C2T) nas variações da creatino fosfoquinase e no desempenho físico de 233 militares participantes do Curso de Guerra na Selva (COS), em Manaus (AM). Durante o curso, houve 12 coletas de sangue venoso, utilizando-se metodologia de química seca para dosagens bioquímicas e PCR em tempo real para genotipagem dos polimorfismos (SNP). As análises estatísticas foram realizadas pelos programas SPSS Statistic versão 22 e Granph Prism versão 5. Como resultado, o SNP no gene GDF8 quando correlacionado com a creatinofosfoquinase frações-MM e MB apresentou significância estatística ($p < 0,001$). A frequência alélica dos militares estudados é de 86,3% selvagens, 12% heterozigotos e 1,7% homozigotos. Portadores do SNP GFD8 (C2T) em homozigose e heterozigose apresentaram melhor desempenho físico e menor lise muscular quando comparados com selvagens. Embora um padrão genético específico não garanta, por si só, o ótimo desempenho físico de um indivíduo, concluímos que o polimorfismo C2T no gene GDF8 pode influenciar no aumento ou diminuição de danos musculares e no desempenho físico de militares expostos a treinamentos físicos extenuantes. Contudo, são necessárias mais pesquisas científicas para esclarecer a influência deste gene em outros fatores que podem interferir na alta performance e qualidade física desses indivíduos nessas condições.

247. CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE 84 FAMÍLIAS COM DOENÇA DE VON WILLEBRAND

Namen-Lopes MSS[a], Chaves DG[b], Vertchenko SB[b], Velloso-Rodrigues C[c], Rezende SM[d]

[a] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG, Brasil*
[d] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A doença de von Willebrand (DvW) é a mais prevalente (3 a 4 por 100.000 indivíduos) das doenças hemorrágicas hereditárias, sendo caracterizada por sangramento de variável intensidade. A DvW resulta de defeitos quantitativos ou qualitativos do fator de von Willebrand (FvW). A DvW é classificada em tipos 1, 2 e 3, sendo o tipo 2 subdividido em subtipos 2A, 2B, 2M e 2N. Os tipos 1 e 3 refletem, respectivamente, uma deficiência quantitativa parcial e completa do FvW, enquanto o tipo 2 reflete o defeito qualitativo do FVW. Devido à heterogeneidade clínica da DvW, o diagnóstico pode ser difícil, especialmente em suas formas leves. Três critérios são necessários para o diagnóstico correto de DvW: (i) uma história clínica pessoal de sangramento desde a infância; (ii) níveis reduzidos de atividade de FvW (FVW:RCo) no plasma; e (3) padrão familiar de herança autossômica dominante ou recessiva. O objetivo deste estudo foi o de caracterizar os aspectos clínico e laboratorial da DvW em um grupo de famílias acompanhadas no ambulatório do Hemocentro de Belo Horizonte (HBH). **Metodologia:** Este foi um estudo retrospectivo que analisou os dados de 474 indivíduos com DvW, de ambos os sexos, atendidos no HBH no período de 1985 a 2012. Foram considerados elegíveis aqueles pacientes que tinham ao menos um membro familiar também diagnosticado com DvW. Os resultados dos testes FvW:RCo, FvW:Ag, RIPA e a dosagem do FVIII:C e os dados clínicos foram obtidos a partir da análise dos prontuários. Os dados foram compilados no programa Epidata 3.1 e as análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa SSPS 17.0. **Resultados e discussão:** Dentre os 474 pacientes analisados, 242 (51%) pertencem a 84 famílias, com uma média de três membros afetados por família. A análise descritiva dos 242 indivíduos mostrou que 126 (52,1%) eram do sexo masculino e 52 (21,5%) dentro da faixa etária de 20-26 anos; 17 (7,0%) tinham até 3 de idade anos. Manifestações hemorrágicas foram evidenciadas em 193 (79,7%) indivíduos dos quais 42% dos homens apresentando três ou mais sintomas hemorrágicos e 20% das mulheres com cinco ou mais sintomas hemorrágicos. Um total de 46 (54,8%) famílias foram classificadas com DvW tipo 1 e 17 (20,2%) com DvW tipo 2. O tipo 3 esteve presente em 4 (4,8%) famílias. Em 16 (19%) famílias não foi possível classificar o tipo de DvW com os dados clínicos e laboratoriais levantados. Um total de 56/116 (48,3%) mulheres informaram dados da primeira gestação, das quais 18 (32,1%) referiram hemorragia. Um total de 38/56 (82,6%) mulheres informaram ausência de hemorragia no parto imediato ou puerpério tardio, sendo que 7/38 (18,4%) receberam tratamento profilático (1 DDAVP e 6 FVIII/FVW). **Conclusões:** A partir dos dados clínicos e laboratoriais, foi possível classificar 81% dos grupos familiares para os 3 tipos da DvW. Caracterizar o tipo da herança envolvida na família como autossômica dominante ou recessiva auxilia o diagnóstico diferencial entre os diferentes tipos de DvW. Testes diagnósticos e classificatórios adicionais são indispensáveis para a correta classificação dos pacientes, principalmente com relação aos subtipos 2. **Financiamento:** FAPEMIG, CAPES.

248. DESMITIFICANDO A HEMOFILIA NAS ESCOLAS DE PORTO ALEGRE E REGIÃO METROPOLITANA

Luz AC, Diaz GFC, Ferreira CB, Ourique LO, Paula MLS, Bettega PEC, Baratz D, Santana LM, Medina SF

Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul (HEMORGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência dos fatores VIII (hemofilia A) e IX (hemofilia B) da coagulação. As hemofilias são caracterizadas clinicamente por sangramentos, principalmente em articulações (hemartroses) e em músculos (hematomas musculares), que se não tratados precocemente podem levar a sequelas musculoesqueléticas graves e irreversíveis. Apesar dos avanços nos tratamentos da hemofilia nos últimos anos (implantação, pelo Ministério da Saúde, dos protocolos de profilaxias primária e secundária e imunotolerância), visando à melhora na qualidade de vida dos portadores de coagulopatias hereditárias, essa é uma doença pouco conhecida na sociedade. A falta de conhecimento sobre a hemofilia gera insegurança nos pais das crianças portadoras na hora de elas ingressarem na escola, mas é aí que a criança encontra um espaço para exercer sua capacidade de aprender e de se defrontar com estímulos de diferentes ordens que testam suas habilidades e proporcionam o seu desenvolvimento intelectual, motor, perceptivo e social. Por ser uma doença rara, infelizmente ainda existem muitos mitos e conceitos errados sobre hemofilia que podem tornar a vida das crianças portadoras muito mais difícil do que ela realmente é. Para tornar a vida escolar

dessas crianças segura e agradável, é necessário que diretores, professores, auxiliares e alunos tenham conhecimentos mínimos sobre hemofilia, seus sinais e sintomas, para incluir esses alunos nas atividades do dia a dia da escola. **Objetivos:** Desmitificar a hemofilia nas escolas de Porto Alegre e região metropolitana, esclarecer conceitos básicos da doença, incentivar a prática de exercícios físicos e distribuir material educativo a respeito. **Material e método:** O método de pesquisa utilizado neste projeto de intervenção é a pesquisa-ação. No processo de recursos educativos, é recomendada a interação entre as pessoas envolvidas. Ela, associada ao comprometimento da participação para a promoção da saúde, é premissa importante na pesquisa de ação. A equipe multidisciplinar do centro tratador de hemofilia realizará visitas e palestras nas escolas. Procuramos esclarecer as dúvidas e sensibilizar a comunidade escolar, estimular a integração da criança na rotina da escola, evitar discriminação e contribuir para uma melhor qualidade de vida dessas crianças. Estabelecer uma parceria entre o centro tratador de hemofilia e a escola é primordial para que os educadores estejam preparados e saibam como agir caso alguma criança com hemofilia se machuque. É importante estabelecer uma relação de proximidade e confiança entre alunos, professores e pais. A integração da criança com os colegas é muito importante para o relacionamento saudável. A escola, e principalmente os professores, têm papel fundamental para evitar a discriminação do aluno com hemofilia, sobretudo durante o intervalo e a prática de atividades físicas. A orientação da sociedade a respeito da doença pode melhorar a qualidade de vida dos portadores de hemofilia e integrá-los em atividades que muitas vezes são excluídos, proporcinando uma vida plena a estas pessoas.

249. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE PRECEDENDO COLANGIOCARCINOMA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Tolentino ALN, Borducchi DDMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: Síndrome antifosfolípide (SAF) é uma doença sistêmica, autoimune que se caracteriza por trombose arterial e/ou venosa, morte fetal, abortos espontâneos recorrentes e trombocitopenia, acompanhada de títulos elevados de anticorpos antifosfolípides (AAF): anticoagulante lúpico e/ou anticardiolipina. Essa síndrome pode ser dividida em duas formas: a primária, quando não está associada a outras patologias; e a secundária, quando está associada a doenças autoimunes, neoplásicas ou infecciosas. Existem casos descritos de SAF associada a diferentes tumores, incluindo colangiocarcinomas. **Objetivo:** relatar o caso de um paciente com diagnóstico de SAF que evoluiu com colangiocarcinoma. **Relato de caso:** Paciente masculino, 47 anos, com diagnóstico de SAF, em uso regular de warfarina, procura assistência médica devido ao aparecimento de icterícia e acolia fecal. Na investigação, observou-se ao USG de abdome presença de material amorfo obstruindo o ducto hepatocolédoco, elevação do CA 19-9 (77,2 U/mL), colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) com dilatação das vias biliares intra-hepáticas e estenose do ducto hepatocolédoco. Como conduta, iniciou-se administração de colestiramina e ursacol e a inserção de prótese biliar plástica no ducto biliar estenosado. Embora a biopsia da lesão não tenha sido realizada, o conjunto dos achados apontava para colangiocarcinoma. **Discussão:** Diante do exposto, o colangiocarcinoma é a principal hipótese diagnóstica, com estenose do tipo Bismuth III. Essa neoplasia predomina em homens entre 50 e 70 anos, com localização preferencial na confluência dos ductos hepáticos. O desenvolvimento de SAF secundária pode estar relacionado a uma resposta imune diante da exposição de antígenos da membrana interna de células não eliminadas da circulação devido à sobrecarga ou defeito imunológico, desenvolvendo-se um estado pró-coagulante, que evolui com trombose vascular recorrente. **Conclusão:** Diante da SAF, na ausência de outras doenças autoimunes, é necessário investigar neoplasias, em particular no sexo masculino.

250. MONITORAMENTO DAS INTERCORRÊNCIAS HEMORRÁGICAS NOS PACIENTES PORTADORES DE HEMOFILIA INCLUÍDOS EM PROFILAXIA PRIMÁRIA NO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

Diaz GFC, Luz AC, Ferreira CB, Ourique LO, Paula MLS, Bettega PEC, Medina SF, Baratz D, Santana LM

Hemocentro do Estado do Rio Grande do Sul (HEMORGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma doença hemorrágica, de herança genética ligada ao cromossomo X, que se caracteriza pela deficiência de Fator VIII (hemofilia A) ou do Fator IX (hemofilia B) da coagulação. Pacientes com hemofilia grave costumam apresentar sangramentos articulares espontâneos que, se não tratados adequadamente, podem resultar em graves sequelas no futuro, na forma de artropatia hemofílica crônica e graves hipotrofias musculares. O tratamento de profilaxia primária trata-se da reposição do fator de coagulação deficiente de forma profilática, periódica e ininterrupta a longo prazo, ou seja, por mais de 45 semanas ao ano, iniciada antes ou após ocorrência da primeira hemartose e antes dos 2 anos de idade e está indicado para as hemofilias graves ou moderadas até 2% com clínica de grave. O tratamento de profilaxia primária tem por objetivo manter os níveis de fator de coagulação altos o suficiente na corrente sanguínea para evitar a maioria dos sangramentos, especialmente as hemartroses. Ao implantar o protocolo de profilaxia primária no estado do Rio Grande do Sul, a equipe adotou como ferramenta de controle a planilha de infusões domiciliares disponibilizada pela Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados, porém deparou-se com a dificuldade de monitorar as intercorrências hemorrágicas. **Objetivos:** Contribuir para uma melhor identificação das intercorrências hemorrágicas nos pacientes hemofílicos incluídos no protocolo de profilaxai primária (PBPP) no estado no primeiro semestre de 2016. **Método:** Farão parte deste estudo todas as crianças incluídas no PBPP no RS desde sua implantação, no ano de 2011. Serão propostas ações educativas multidisciplinares para estímulo e adoção de mecanismos de registro de intercorrências e infusões domiciliares com a utilização da planilha de infusões de doses domiciliares, por meio de seis encontros no primeiro semestre de 2017. **Resultados:** Ao aplicar este projeto, espera-se que haja uma otimização na utilização das planilhas, tendo em vista que a informação acerca do processo da doença e suas variáveis de acordo com o tipo de tratamento irão impactar positivamente o processo decisório dos atores envolvidos, permitindo ao tratador considerar o perfil de sangramento individual e o prognóstico ideal a partir deste na sua qualidade de vida. Dessa forma, haverá uma melhoria na adequação dos escalonamentos das profilaxias primárias pela médica hematologista por meio de uma fonte de dados mais fidedigna e maior controle dos sangramentos. **Conclusão:** É possível prever, tanto a partir da prática clínica quanto das referências bibliográficas, que um adequado controle dos sangramentos irá impactar positivamente, no que se refere ao decréscimo das intercorrências musculoesqueléticas de modo geral.

251. PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DA HEMOFILIA A EM PERNAMBUCO

Silva SL[a], Lima MDBPLV[b], Ferreira AMMS[b], Costa IM[b], Arcanjo GS[a], Oliveira JMF[a], Bezerra MF[a], Bezerra MAC[a], Araujo ARL[a], Hatzlhofer BLD[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: A hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X com prevalência mundial de 1 em cada 10.000 nascimentos do sexo masculino. Os pacientes apresentam atividade reduzida ou ausente do Fator VIII (FVIII) de coagulação e manifestações clínicas hemorrágicas, com gravidade e frequência relacionada ao nível residual de atividade de FVIII. Sabe-se que a complicação mais comum relacionada ao tratamento da hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores contra o Fator VIII da coagulação. Os portadores de hemofilia A que desenvolvem inibidor necessitam de maiores cuidados e uma terapia de reposição de fator diferenciada. A Fundação HEMOPE é a instituição de referência no estado de Pernambuco em diagnóstico laboratorial e tratamento de pacientes portadores de distúrbios hemorrágicos. Tem atualmente 579 pacientes cadastrados com hemofilia A, sendo 253 maiores de 18 anos e em acompanhamento regular. **Objetivo:** Realizar um estudo referente à hemofilia A no estado de Pernambuco, com a finalidade de avaliar o perfil clínico e laboratorial da doença. **Metodologia:** Foi realizado um estudo transversal do tipo série de casos, no período de março a maio de 2016. Foram selecionados 110 pacientes, maiores de 18 anos, acompanhados regularmente no HEMOPE, e os dados foram registados em formulário padronizado. **Resultados:** Apenas um paciente (1,1%) era do sexo feminino, com mediana de idade de 29 anos. Quanto à classificação da doença, predominou a deficiência de HA moderada (50%), seguido da HA grave (29%) e da HA leve (21%). Das manifestações clínicas encon-

tradas, a de maior prevalência e recorrência foi a hemoartrose, que esteve presente em 100% dos pacientes graves e moderados e em 91% dos hemofílicos leves, sendo os joelhos e tornozelos as principais articulações alvo. Também foram encontrados sangramentos de mucosas (70%), hematoma de Psoas (42,7%) e AVC hemorrágico (5,4%), dentre outras manifestações. Quanto ao diagnóstico, todos os pacientes hemofílicos apresentaram TTPA alargado e deficiência de FVIII, com TP e plaquetas normais. Foi encontrada uma prevalência de 16,3% de inibidor e cinco pacientes realizaram imunotolerância. A profilaxia secundária corresponde ao tratamento de 69% dos pacientes e o medicamento de maior utilização é o concentrado de FVIII recombinante (49%). **Discussão e conclusão:** Dados do Ministério da Saúde indicam que a HA moderada possui a menor prevalência no Brasil (23,7%). No entanto, neste estudo, a HA moderada foi a de maior prevalência encontrada (50%). Também observamos um perfil clínico bastante semelhante entre moderados e graves. Sugerimos um maior controle na classificação da doença e na realização dos exames, principalmente no que diz respeito a realização da dosagem de FVIII com 72 horas sem infusão de fator, repetição de exames quando necessário e diagnóstico diferencial para doença de von Willebrand. Esse estudo permitiu caracterizar os pacientes com hemofilia A acompanhados regulamente no HEMOPE e ampliou o conhecimento sobre o perfil dos pacientes atendidos.

252. PERFIL DOS PACIENTE COM HEMOFILIA DE UMA REGIÃO DO NORDESTE BRASILEIRO DO VALE DO SÃO FRANCISCO

Rodrigues LV, Nicácio JM, Santos MAFD, Matos LRRS, Carnaúba RP

Hospital de Ensino Dr. Washington Antônio de Barros (EBSERH), Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil

Objetivo: Traçar o perfil epidemiológico dos pacientes com hemofilia residentes no nordeste brasileiro do Vale do Rio São Francisco do estado de Pernambuco (PE). **Material e métodos:** Levantamento epidemiológico transversal, de natureza descritiva e com abordagem quantitativa. Os dados foram coletados no site Hemovida Web Coagulopatias e no Centro Tratador de Coagulopatias Hereditárias do Hospital de Ensino Doutor Washington Antônio de Barros (HU-Univasf), no mês de julho de 2016. As informações foram organizadas em uma planilha do Excel 2010 e expressas por intermédio de números absolutos e porcentagens. **Resultados:** Observou-se um total de 59 pacientes com coagulopatias hereditárias. A hemofilia A (HA) foi a patologia mais prevalente (n = 43; 72,88%), sendo a HA moderada com 22 casos (37,29%), a HAgGrave com 17 (28,81%) e a HA leve com 2 (3,39%). Em seguida, temos a hemofilia B moderada (HBM), com 4 (6,78%) casos e outros 2 pacientes com HA que estão sobre investigação do grau de acometimento. As outras coagulopatias hereditárias, a saber, são a doença de von Willebrand (n = 08; 13,56%), a trombastenia de Glanzmann (n = 1; 1,69%), a deficiência de Fator V (n = 01; 1, 69%) e deficiência de Fator VII (n = 01; 1,69%) e outras coagulopatias não identificadas (n = 1; 1,69%). Do conjunto de pacientes hemofílicos, apenas 17 estão em profilaxia (28,81%), sendo 4 (6,78%) na primária e 13 (22,03%) na secundária. **Discussão:** A hemofilia é conhecida por ser uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do Fator VIII (hemofilia A) ou do Fator IX (hemofilia B). O tipo A é mais prevalente, com uma incidência de 1 caso/5.000-10.000 nascidos, contra 1/30.000-40.000 nascimentos do sexo masculino para o tipo B. Logo, os resultados mostrados na presente pesquisa vão ao encontro do que a literatura expressa, ou seja, a hemofilia A é a patologia de maior incidência, também, na região do Vale do Rio São Francisco. O estado de Pernambuco apresenta 608 casos de HA e 125 de HB que são acompanhados pelo Hospital de Hematologia do Recife. Devido a isso, sugere-se haver uma possível subnotificação do número de casos dessa patologia na região do Vale, o que justificou a realização dessa pesquisa. Apesar de dispormos atualmente de uma equipe multidisciplinar (médicos hematologistas, médico ortopedista, enfermeiros, fisioterapeutas) no HU-Univasf, a mesma encontra-se em formação, com menos de 12 meses de atuação e que necessita ampliar seu potencial de ação com outros profissionais que agreguem qualidade à equipe. Além disso, foi possível perceber um baixo índice de pacientes em profilaxia. Talvez esse número insatisfatório seja atribuído ao legado de falta de estrutura física e de uma equipe multidisciplinar atuante na região. Ademais, observa-se uma baixa adesão ao tratamento e seguimento regular, quiçá em virtude da falta de ações interdisciplinares otimizadas de reinserção. **Conclusão:** Este estudo permitiu conhecer a população de hemofílicos residentes no Vale do Rio São Francisco do estado de Pernambuco em atendimento no HU-Univasf, o que enfatiza a necessidade do cuidado multidisciplinar e a atuação de um centro tratador na região.

253. CARTILHA INFORMATIVA SOBRE PREVENÇÃO DE ACIDENTES DOMÉSTICOS E SEUS PRIMEIROS SOCORROS PARA PORTADORES DE HEMOFILIA E SEUS CUIDADORES

Correa DA

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brasil

Introdução: A hemofilia A e B são desordens hereditárias da coagulação que resultam da deficiência dos fatores da coagulação VIII e IX, respectivamente.[1] Essas proteínas fazem parte da via intrínseca da cascata de coagulação e sua deficiência provoca sangramentos, principalmente musculares e articulares.[2] Os episódios hemorrágicos podem surgir espontaneamente ou após traumas e variam de acordo com a atividade residual coagulante dos fatores VIII e IX.[3] O quadro clínico também varia conforme a idade do paciente. No primeiro ano de vida, os sangramentos de partes moles (hematomas) são recorrentes em virtudes de traumas que acontecem quando a criança começa a andar. Conforme há aumento das atividades físicas na infância, aumentam os sangramentos intra-articulares (hemartroses) e os hematomas. **Objetivos:** Sensibilizar a família e os portadores de hemofilia para a prevenção de acidentes domésticos e também para a prática dos primeiros socorros em hemorragias até a chegada do socorro especializado, desta forma evitando hemartroses de repetições causadas por trauma e complicações dos sangramentos.[4] **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão literária, onde foram buscados em livros, artigos, revistas e outras fontes, artigos e matérias, especialmente os mais atuais, evidências que suportem o tema deste trabalho. São abordados neste material a casa segura: em cada cômodo da casa são apresentados os riscos de acidentes e dicas de prevenção, os primeiros socorros, além da administração do fator deficiente. São abordados também o que fazer e que não fazer diante de um sangramento até que chegue o socorro especializado. **Resultados e discussão:** A cartilha vem trazer um norte para o portador de hemofilia e seus cuidadores, com linguagem simples e fácil compreensão para que, com a prevenção de acidentes e os primeiros socorros, haja a redução da incidência de hemartroses de repetição causadas por traumas, diminuindo as internações hospitalares e a mortalidade relacionadas a esses agravos. A divulgação deste material tornará uma ferramenta a mais para os cuidados com os portadores de hemofilia. **Conclusão:** Para o Ministério da Saúde, crianças e idosos são os que mais sofrem acidentes domésticos. Esses acidentes poderiam ser prevenidos com cuidados simples, como orientação familiar e mudança no espaço doméstico. Para o portador de hemofilia, a prevenção destes acidentes é imprescindível, já que estão num grupo diferenciado pela urgência no tratamento dos sangramentos. Esta cartilha visa demonstrar a importância de promover a saúde através do cuidado e prevenção de hemorragias provocadas por estas lesões, trazendo mais qualidade de vida para o portador de hemofilia.

Referências:

1. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. Lancet. 2003;361(9371):1801-9.
2. Kulkarni R, Soucie JM. Pediatric hemophilia: a review. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2011;37(7):737-44.
3. Roberts AH, Ma AD. Overview of inherited hemorrhagic disorders. 5 ed. Filadélfia. Lippincott Wiliams e Wilkins; 2006.
4. Pacheco LRL, Wolff ALP. Ortopedia e fisioterapia em hemofilia. 1 ed. Barueri. Minha Editora; 2013.

254. VALIDAÇÃO DO ENSAIO DE TEMPO DE TROMBINA PARA TRIAGEM DE DESORDENS DE FORMAÇÃO DA FIBRINA

Freire MCM[a], Sales CC[b], Marques FK[a], Mateo ECC[a], Ferreira ACS[a]

[a] *Setor de Pesquisa e Desenvolvimento, Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Setor de Hematologia, Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A etapa final da cascata da coagulação consiste na conversão do fibrinogênio em fibrina pela ação da enzima trombina. O teste tempo de trombina (TT) avalia essa etapa ao medir o tempo de formação do coágulo após adição de trombina bovina ao plasma. O TT é usado no

monitoramento de pacientes em uso de heparina e triagem de alterações na conversão do fibrinogênio em fibrina. **Objetivo:** Validar o kit *Test Thrombin*, da Siemens, para determinação do TT em plasma. **Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo comparativo entre os valores de TT obtidos de 40 amostras ensaiadas no equipamento CA7000 (Siemens) e em um laboratório de apoio (kit HemoslL Werfen). Vinte amostras de pacientes da nossa instituição com tempo de tromboplastina parcial ativada (PTTa) normal, 11 de pacientes do Instituto Mineiro de Nefrologia (IMN) que receberam heparina antes da hemodiálise e 9 de pacientes com PTTa ou fibrinogênio alterados. Vinte amostras de voluntários saudáveis foram testadas para aferir os valores de referência do kit. Controles foram ensaiados em quadruplicata em 5 dias consecutivos. O coeficiente de variação (CV) interensaio obtido pela análise de replicatas foi de 3,05%, com média de 19,9 segundos. O CV intraensaio foi 1,25%, 4,64%, 1,49%, 1,23% e 1,49%, com média de 20,07 segundos; 19,1; 20,07; 20,32 e 20,15 segundos. O teste estatístico kappa foi usado para análise qualitativa dos dados. A concordância entre nossos resultados e os do laboratório de apoio apresentou kappa de 0,58 (moderada força de concordância de Altman); e CI de 0,34 a 0,82. Identificamos 8 amostras supostamente falso-positivas: 1 de paciente em uso de heparina durante diálise, 3 com fibrinogênio aumentado, 1 com PTTa aumentado e 3 com PTTa normal (sugestivo de disfibrinogenemia). A concordância entre nossos resultados e os valores de PTTa apresentou kappa de 0,64 (boa força de concordância); e CI 0,40-0,88. Identificamos 5 amostras supostamente falso-positivas: 3 de voluntários (sugestivo de alteração no fibrinogênio) e 2 pacientes do IMN (um com TT alterado no laboratório de apoio e outro normal). A concordância entre os nossos resultados quando comparado à clínica apresentada pelos pacientes (pacientes heparinizados do IMN) apresentou kappa de 0,53 (moderada força de concordância); e CI 0,28-0,78. Identificamos 8 amostras falso-positivas: 3 com fibrinogênio aumentado, 2 com PTTa aumentado e 3 com PTTa normal. A concordância entre os resultados do laboratório de apoio quando comparada à clínica apresentada pelos pacientes (heparinizados) apresentou kappa de 0,81 (muito boa força de concordância); e CI 0,60-1,00. A concordância entre os resultados do laboratório de apoio quando comparada aos valores de PTTa apresentou kappa de 0,60 (moderada força de concordância); e CI 0,34-0,86. **Resultados:** Nossos resultados mostram uma tendência a valores alterados que podem corresponder a falso-positivos ou uma maior sensibilidade do kit Siemens à heparina e ao fibrinogênio do que o kit utilizado pelo laboratório de apoio. Em relação às 20 amostras de voluntários usadas para aferir os valores de referência, obtivemos um intervalo mais estreito (17,4 a 19,7 segundos) que o adotado pelo fabricante (14 a 21 segundos). O ensaio demonstrou boa precisão, sensibilidade e especificidade.

255. PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, CLÍNICO E COMPLICAÇÕES OSTEOARTICULARES DE HEMOFÍLICOS EM TRATAMENTO DE DOSE DOMICILIAR NO HEMOPE (1988 A 2011)

Costa NCM[a], Guimarães TMR[b]

[a] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: As hemofilias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência dos fatores de coagulação VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B), decorrentes de mutações nos genes que codificam estes fatores. A gravidade e frequência dos episódios hemorrágicos estão relacionados ao nível residual de atividade dos fatores presente no plasma. **Objetivo:** Analisar o perfil sociodemográfico, clínico e complicações osteoarticulares dos hemofílicos, em tratamento de dose domiciliar, no período de 1988 a 2011, no Hospital da Fundação do HEMOPE. **Material e método:** Realizou-se um estudo retrospectivo do tipo série de casos dos hemofílicos atendidos na instituição. A coleta de dados foi realizada através da análise dos prontuários. O projeto foi aprovado pelo CEP-HEMOPE, CAAE 02914712.1.0000.5195. **Resultados:** Foram analisados 193 prontuários sendo 67 (34,7%) menores de 20 anos e 126 (65,3%) maiores ou igual 20 anos. 1. *Variáveis Sociodemográficas*: Todos eram do sexo masculino; 34% era procedente da região metropolitana do Recife; idade média de 26 ± 14 anos, faixa etária ampla (2 a 64 anos), faixas etárias predominantes 10-20 anos (25%) e 20-30 (24%); 52% cor branca; 44% dos adultos estudaram mais de 8 anos, 31% eram autônomos e 14% estavam em benefício. Quanto aos menores 20 anos, 57% estudaram até 4 anos e 21% mais de 8 anos; 82% eram estudantes, de forma condizente com a faixa etária. 2. *Variáveis Clínicas*: 90% tinham hemofilia A, 59% moderada e 32% grave; 10,4% menores 20 anos e 3,2% adultos apresentavam inibidores dos fatores; apenas 1% dos prontuários não tinham o registro desta informação. 3. *Complicações Osteoarticulares:* 78,6% dos adultos tinham comprometimento da articulação-alvo. As principais articulações com sequelas foram os joelhos (39,7%) e cotovelos (31,7%). Em relação ao número de sequelas, constatamos 45,7% em 5-6 articulações e 39,4% em 3-4 articulações. 59,7% dos menores 20 anos tinham comprometimento de articulação alvo. A principal articulação com sequelas foram os joelhos (59,7%) e cotovelos (26,3%). Em relação ao número de sequelas, constatamos 50% em 1-2 articulações e 40% em 3-4 articulações. **Discussão:** Essa doença pode afetar a qualidade de vida desde a infância. O sangramento de membros inferiores começa quando essas crianças começam a andar. Eles têm sangramento de repetição, atrofia muscular importante, densidade óssea e cartilagem reduzida e sinovite intensa, que leva aos sangramentos de repetição. A cartilagem articular evolui com focos de degeneração, erosões, crescimento irregular e alteração óssea. O osso adjacente à articulação pode apresentar áreas de rarefação ou cistos, decorrentes de degeneração cartilaginosa ou óssea ou de hemorragias intraósseas provocando limitações nas atividades da vida diária e profissional, até invalidez. **Conclusão:** O perfil dos hemofílicos atendidos na instituição destaca-se pelo alto percentual de complicações osteoarticulares, sequelas e incapacidades físicas. Esses indivíduos requerem uma abordagem multidisciplinar para tratamento e prevenção de complicações crônicas. A atuação profilática ou curativa de diferentes profissionais de saúde vem sendo adotada nas grandes cidades brasileiras, onde os hemocentros oferecem tratamento integral visando a melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

256. PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO, SOROLÓGICO E SITUAÇÃO VACINAL CONTRA HEPATITE DE HEMOFÍLICOS EM TRATAMENTO DE DOSE DOMICILIAR NO HEMOPE (1988 A 2011)

Costa NCM[a], Guimarães TMR[b]

[a] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: As hemofilias são doenças hemorrágicas resultantes da deficiência dos fatores de coagulação VIII (hemofilia A) ou IX (hemofilia B) decorrentes de mutações nos genes que codificam esses fatores. **Objetivo:** Analisar o perfil sociodemográfico, clínico, sorológico e situação vacinal contra hepatite A e B dos hemofílicos em tratamento de dose domiciliar no HEMOPE, no período de 1988 a 2011. **Material e método:** Realizou-se um estudo retrospectivo do tipo série de casos dos hemofílicos atendidos na instituição. A coleta de dados foi realizada por meio da análise dos prontuários dos pacientes. O projeto foi aprovado pelo CEP-HEMOPE, CAAE 02914712.1.0000.5195. **Resultados:** Foram analisados 193 prontuários, sendo 67 de menores 20 anos e 126 de adultos. 1. *Variáveis Sociodemográficas*: Todos os hemofílicos eram do sexo masculino; 34% era procedente da região metropolitana do Recife; idade média de 26 ± 14 anos, faixa etária ampla (2 a 64 anos), faixas etárias predominantes 10-20 anos (25%) e 20-30 (24%); 52% eram de cor branca; 44% dos adultos estudou mais de 8 anos, 31% eram autônomos e 14% estavam em benefício. Quanto aos menores 20 anos, 57% estudaram até 4 anos e 21% mais de 8 anos; 82% eram estudantes. 2. *Variáveis Clínicas:* 90% tinham hemofilia A, 59% moderada e 32% grave; 10,4% dos menores 20 anos e 3,2% adultos apresentavam inibidores dos fatores. 3. *Situação Vacinal dos Hemofílicos:* Verificamos que a maioria dos adultos foi vacinada contra hepatite A (89%) e B (59%). A maioria (72%) dos menores de 20 anos foi vacinada contra hepatite B e apenas 28% contra hepatite A. 4. *Perfil Sorológico:* Verificamos uma maior prevalência de soropositividade para anti-HCV (30,6%) e, destes, apenas 27% fizeram tratamento. Os demais resultados foram: soropositividade anti-HBS (23,8%), anti-HBc (12,4%), anti-HIV (4,7%), HBsAg (3,2%), anti-HTLV I e II (2,4%), doença de Chagas (2,1%) e VDRL (1,6%). Ressaltamos o baixo percentual de ausência de informações sorológicas, situando-se entre 2-5%. **Discussão:** A hepatite viral C (HCV) tem sido associada à doença hepática crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular, sendo considerada um problema de saúde pública. A prevalência global da infecção por HCV é estimada 2,2%, com 170 milhões de indivíduos infectados. Segundo a OMS, o Brasil apresenta a prevalência intermediaria de 2,5% a 10%. Entretanto, a população de hemofílicos apresenta maior prevalência da infecção por apresentar fatores de risco importantes, como a transfusão de hemocomponentes plasmáti-

cos contaminados antes de 1985. No início de 1990, os dados mundiais evidenciaram uma prevalência de 80-90% de HCV nos hemofílicos. Como consequência, o HCV é a causa mais comum de infecção entre os hemofílicos. A prevalência de 30,6% HCV encontrada na população de hemofílicos estudada é menor em relação a outros estudos realizados na região Sudeste e central do país, que tiveram prevalência entre 45-60%. **Conclusão:** Os hemofílicos atendidos na instituição apresentam menor prevalência de HCV em comparação com os dados nacionais e baixas prevalências dos demais marcadores sorológicos. Verificamos que a maioria dos adultos foram vacinados contra hepatite A e B, e a maioria dos menores de 20 anos, contra hepatite B.

257. REABILITAÇÃO NO PÓS-OPERATÓRIO DE ARTROPLASTIA TOTAL DE JOELHO EM PACIENTE COM HEMOFILIA

Nunes LT[a], Foschi NM[a,b], Gil FCJS[a], Nunes LG[a]

[a] *Centro dos Hemofílicos do Estado de São Paulo (CHESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Hemonúcleo de Taubaté, Taubaté, SP, Brasil*

Introdução: Hemofilia é uma coagulopatia caracterizada pela deficiência dos fatores VIII e IX de coagulação. As hemartroses de repetição desencadeiam alterações do sistema osteomioarticular. Os membros inferiores apresentam uma maior incidência de hemartroses, sendo os joelhos os mais acometidos. A profilaxia com reposição de fatores de coagulação e a reabilitação com fisioterapia reduzem as incidências hemorrágicas e, em consequência, as alterações musculoesqueléticas. No Brasil, desde 2012, com a maior disponibilidade de fatores de coagulação, houve o benefício da profilaxia e a possibilidade de cirurgias ortopédicas corretivas. A impotência funcional e a dor são parâmetros para indicação de artroplastia total de joelho (ATJ). A recuperação funcional no pós-operatório está diretamente relacionada à fisioterapia e à aderência do paciente ao tratamento. A reabilitação no pós-operatório visa uma articulação sem dor, funcional e estável. **Objetivos:** Avaliar a evolução dos ângulos articulares, 120° de flexão e zero de extensão, redução da dor, ganho de força e massa muscular e estabilidade articular dos pacientes hemofílicos pós-ATJ, num prazo de 12 semanas. **Materiais e métodos:** Este estudo foi realizado no setor de Fisioterapia e Reabilitação do CHESP. Foram avaliados 8 pacientes, sendo 7 portadores de hemofilia A grave e 1 portador de hemofilia B, todos com ausência de inibidor. Foram realizadas 11 ATJ em diferentes hospitais, sendo 3 bilaterais, 2 simultâneas e 1 com intervalo de 6 meses. Os parâmetros utilizados para avaliação foram: escala subjetiva de dor (0-10), ganho de amplitude articular (por goniometria), melhora da força (escala de Daniels) e ganho de massa muscular (perimetria). Na reabilitação, os pacientes receberam fator profilático para menor risco hemorrágico. **Resultados e discussão:** No pós-operatório (PO) imediato, os pacientes apresentavam hematomas e edema no membro operado, com exceção de uma artroplastia bilateral e uma unilateral, que apresentaram hematomas e edema leves. Quanto à dor, todos se referiam como intensas (grau 8) aos movimentos de flexo e extensão. O grau de força foi entre 2 e 3. A amplitude articular entre 0° e (-) 40° de extensão, e 40° a 90° de flexão. Foram utilizados recursos da eletroterapia, crioterapia e cinesioterapia. Observou-se importante evolução em 25 dias de tratamento, com recuperação da potência, força muscular, amplitude articular, diminuição do edema e dor. A recuperação funcional foi atingida em 12 semanas, com força muscular entre 4 e 5, amplitude articular: extensão entre (-) 20 e 0 flexão de 90 a 125 e dor entre 0 e 2. Um paciente apresentou complicação com sangramento na 8ª semana de pós-operatório, necessitou de reabordagem e retornou à reabilitação na 10ª semana, obtendo sucesso. **Conclusão:** A equipe responsável pelo tratamento e fisioterapia exerceu um papel importante na reabilitação, assim como a adesão dos pacientes a ela. Esses pacientes apresentaram ganho em potência e massa muscular, amplitude articular e diminuição ou ausência da dor, podendo retornar as suas atividades rotineiras.

258. IMPLANTE DE MARCAPASSO EM HEMOFÍLICO A GRAVE

Vanderlei AM[a], Costa NCM[a], Almeida CBV[a], Correia CWB[a], Bueno TMF[a], Costa IM[a], Júnior ACA[a], Araújo MAAL[a], Júnior AM[b], Correia MCB[a]

[a] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Serviço de Cardiologia, Hospital São Marcos, Recife, PE, Brasil*

Introdução: A hemofilia A (HA) é uma doença hemorrágica genética ligada ao cromossomo X, causada pela deficiência do Fator VIII (FVIII). Desde a introdução da profilaxia, nas décadas de 1960-70, com a maior disponibilidade de fatores de coagulação, tem-se observado o aumento da expectativa de vida dessa população. Em consequência, doenças relacionadas com a idade começaram a ser observadas, como neoplasias benignas e malignas, hipertensão arterial e coronariopatia. No Brasil, o consumo de fatores de coagulação tem aumentado progressivamente há uma década, inicialmente com a introdução de doses para tratamento domiciliar de episódios hemorrágicos, posteriormente com a instituição das profilaxias. Em 2014, havia 3.382 pessoas com HA cadastradas nos programas de profilaxias primária, secundária e terciária, num total de 9.616 casos diagnosticados no país, gerando um consumo acima de 3.0 UI *per capita* (considerando-se todas as modalidades de terapia de reposição). O Hemocentro de Pernambuco (HEMOPE) — centro de tratamento de hemofilia criado em 1977, com sede em Recife — atualmente atende 2.253 portadores de coagulopatias (588 com HA). **Objetivo:** Relatar um caso clínico de doença cardíaca em adulto portador de HA. **Relato de caso:** LMA (masculino, 49 anos) portador de HA grave sem histórico de inibidor e com sorologia reagente para hepatite C, com IMC de 24,91 kg/cm^2 e artropatias em cotovelo direito e tornozelos, além de prótese de quadril bilateral. Mantinha tratamento de reposição sob demanda e controlava hipertensão arterial sistêmica com anlodipino e enalapril. Ex-tabagista. Em 10/10/2015, iniciou desconforto torácico inespecífico (palpitações e empachamento). Identificou-se bradicardia sintomática (frequência cardíaca de 32 bpm), com ECG mostrando bloqueio atrioventricular total (BAVT), sendo internado numa unidade de terapia intensiva coronariana em Recife. Implantou-se marcapasso definitivo (dupla câmara) via transvenosa (subclávia), em caráter de urgência, mediante reposição de dpFVIII a 80%, reduzindo-se a 60% nos 3 dias seguintes, até alta hospitalar sem sintomas e sem sangramentos anormais (avaliação da equipe cirúrgica responsável). Após 1 ano, o paciente se mantém assintomático, em uso de anlodipino MID e maleato de enalapril BID. Foi iniciada profilaxia terciária com dpFVIII 20 UI/kg 2 vezes por semana, com 1 hemartrose/mês em articulação alvo. **Conclusão:** Com o envelhecimento da população portadora de HA, a incidência de doença cardíaca tende a aumentar. O trabalho atual mostra que, com a utilização racional de fatores pró-coagulantes, o manejo dos episódios agudos e o tratamento crônico dessas doenças é possível e seguro.

259. GERAÇÃO DE NOVAS MOLÉCULAS DE FATOR IX RECOMBINANTE HUMANO COM AUMENTO DA SUA ATIVIDADE BIOLÓGICA

Bomfim As[a,b], Freitas MCC[b,c], Neto MAS[b], Pádua RAP[a], Castro VPE[b], Covas DT[b,c], Russo EMS[a,b]

[a] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[c] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Introdução e objetivos: O Fator IX (FIX) da coagulação sanguínea é uma proteína dependente de vitamina K de grande valor farmacêutico no tratamento da hemofilia B, a qual é baseado na administração de FIX derivado de plasma humano ou recombinante produzido em células de hamster. Esta terapia apresenta alto custo; a primeira está ainda associada à contaminação com vírus e príons, enquanto a segunda apresenta alto custo devido a sua baixa produtividade. O FIX é uma proteína extremamente complexa e, devido às suas modificações pós-traducionais, apresenta baixa atividade específica. A produção de um FIX recombinante com aumento na sua atividade de coagulação pode contribuir para uma terapia de reposição mais eficaz, na qual quantidades menores das moléculas cataliticamente melhoradas serão necessárias para se obter os benefícios terapêuticos do FIX selvagem. Essa infusão diminuída poderá reduzir ou eliminar a geração de inibidores de FIX, minimizando os efeitos colaterais e reduzindo os custos do tratamento. Esse quadro é um dos desafios atuais no tratamento da hemofilia B. Nesse contexto, a engenharia genética tem se tornado uma ferramenta importante na modificação de proteínas de interesse farmacêutico, visando a melhora das suas propriedades bioquímicas e biofísicas. Nesse trabalho, fizemos um estudo detalhado da estrutura da proteína FIX e geramos três moléculas de FIX

visando melhorar sua atividade biológica (FIX-YKALW, FIX-ALL e FIX-LLW), utilizando a técnica de mutagênese sítio dirigida. **Materiais e métodos:** O cDNA dessas novas moléculas foi clonado no plasmídeo lentiviral 1.054 sob o controle do promotor CMV. A produção das partículas lentivirais foi realizada em células 293T, utilizando-se polietilenoamina (PEI), pela tripla transfecção, contendo os plasmídeos l054, pCMVDR8.91 e o pMD2.VSVG. O título viral foi determinado por citometria de fluxo. A linhagem celular humana SK-Hep-1 foi transduzida com os vetores lentivirais gerados em nosso laboratório. A linhagem celular foi tratada com vitamina K por um período de 10 dias antes da quantificação da expressão de FIXrh, realizada por ELISA e ensaio cromogênico. A quantidade de FIX total secretada no sobrenadante celular foi similar entre as variantes FIX-YKALW (1,85 µg/mL) e FIX-LLW (1,84 µg/mL), enquanto FIX-ALL apresentou a menor expressão de FIX (1,21 µg/mL). A expressão de FIX total dos 3 mutantes foi 2 a 3 vezes menor que a expressão de FIX selvagem. Entretanto, a atividade biológica dos mutantes foi maior que o FIX selvagem. FIX-ALL apresentou a maior atividade biológica (7,3 UI/mL), cerca de 7 vezes mais que o FIX selvagem. FIX-YKALW (6,8 UI/mL) e FIX-LLW (5,2 UI/mL) apresentaram 6,2 e 4,7 vezes mais atividade que a molécula selvagem, respectivamente. Com relação à atividade específica (U/mg), FIX-ALL apresentou 20 vezes mais comparada ao FIX selvagem, enquanto FIX-YKALW e FIX-LLW apresentaram 12 e 9,2 vezes mais que a molécula selvagem, respectivamente. **Conclusão:** Foram desenvolvidas e caracterizadas 3 novas moléculas de FIX recombinante humano com aumento da atividade biológica *in-vitro*. Estudos futuros são necessários para avaliar a atividade biológica *in vivo* destes novos mutantes de FIX recombinante.

260. FATOR VII RECOMBINANTE PRODUZIDO EM LINHAGEM CELULAR HUMANA: PROCESSO DE PURIFICAÇÃO

Freitas MCC[a,b], Bomfim AS[a,c], Granovski V[a], Picano-Castro V[a], Covas DT[a]

[a] *Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[c] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Introdução: O Fator VII recombinante (FVIIr) tem sido a principal escolha terapêutica dos pacientes hemofílicos que desenvolvem inibidores contra os fatores VIII e IX utilizados como tratamento. Atualmente, o produto utilizado é produzido em células de hamster (BHK-21), o qual oferece desvantagens considerando a complexidade das modificações pós-traducionais desta proteína e a inserção de glicosilações de origem murina altamente imunogênicas aos seres humanos. Dessa maneira, a produção de proteínas para uso terapêutico em linhagens celulares humanas surge como uma alternativa promissora. Dentro desse contexto, ao longo dos últimos 4 anos, foi desenvolvido no Hemocentro de Ribeirão Preto uma plataforma de produção de Fator VII recombinante em linhagens celulares humanas, na qual foi possível selecionar uma célula (Sk-Hep-1) capaz de produzir cerca de 3 UI/mL de FVIIr, o que culminou no depósito de uma patente (BR1020150123345). **Objetivo:** Esses resultados promissores levaram à necessidade de dar continuidade ao trabalho com o objetivo de purificar o FVII recombinante, produzido em linhagem celular humana, para que futuros estudos possam ser realizados. **Materiais e métodos:** Para o processo de purificação do FVIIr utilizou-se a coluna de afinidade VIISelect (GE Healthcare). Para cada corrida de purificação utilizou-se cerca de 200 mL de sobrenadante das células Sk-Hep-1/rFVII cultivadas em meio DMEM sem soro fetal bovino por 48 horas. O total de proteínas contidas no sobrenadante celular foi quantificado pelo método de Bradford e mostrou que, no início do processo, havia cerca de 11 mg de proteínas totais. Após a purificação, observou-se no *flowthrough* uma média de 10,6 mg de proteínas. Como o Fator VII tem a capacidade de ligar na coluna de afinidade, observamos que esta elimina cerca de 95% das proteínas que não são de interesse. As análises de atividade biológica foram realizadas pelo ensaio do tempo de protrombina (TP) e mostraram que, no início do processo, o sobrenadante celular continha em média 930 UI de rFVII ativo. Após a purificação, observou-se uma recuperação de aproximadamente 380 UI de proteína, ou seja, uma eficiência de aproximadamente 40% no processo de purificação. Em conjunto, os resultados mostram que é possível purificar o FVIIr utilizando a coluna de afinidade VIISelect. Contudo, existe ainda a necessidade de otimizar o processo, o que será realizado nas próximas etapas do trabalho.

261. HEMOFILIA A ADQUIRIDA: RELATO DE CASO

Vanderlei AM[a], Cavalcanti GST[b], Silva EFDB[b], Costa NCM[a], Correia MCB[a,b], Costa IM[a], Almeida CBV[a], Araújo MAAL[a], Bueno TMF[a]

[a] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Relatar um caso de hemofilia A adquirida (HAA) ocorrido no HEMOPE, mostrando a necessidade do diagnóstico e tratamento precoces da enfermidade. **Material e método:** LM, sexo feminino, 72 anos, procedente de Recife, portadora de múltiplas comorbidades (HAS, obesidade, dislipidemia, hipotireoidismo, DPOC, tabagismo e história prévia de TVP/TEP), procurou serviço de pronto-atendimento em 09/01/16 com história de edema e dor em MID há 24 horas. Foi iniciado tratamento com enoxaparina, sob suspeita de TVP, tendo a paciente evoluído com equimoses em MMSS/MMII e parede abdominal, além de hematúria após 2 dias. Chegou ao nosso serviço no dia 11/01/16, onde foi descartada hipótese de TVP após avaliação da cirurgia vascular, bem como de trombofilias após exaustiva investigação. Como apresentava TTPA alargado nos exames admissionais (TTPA = 69,3 s; relação paciente/plasma normal: 2,39, sem correção com teste de mistura; VR: 0,8-1,2), foi iniciada investigação para hemofilia, que revelou dosagem do Fator VIIIC: 0,2% e inibidores do Fator VIII: 14,4 UB/mL, confirmando a hipótese de HAA. Durante o internamento, foi realizada terapêutica para controle de hemorragias com reposição de Fator VII (FVIIr) e concentrado de complexo protrombínico ativado (CCPA). Concomitantemente, iniciou pulsoterapia e manteve dose imunossupressora com corticosteroide e posterior adição de azatioprina. Recebeu alta hospitalar em uso de azatioprina, seguido do uso de ciclofosfamida semanal por 4 semanas, além de prednisona. **Resultados:** A paciente evoluiu com resposta clínica satisfatória, apresentando recorrência dos sangramentos, porém de pequena monta, sendo realizado ajuste de doses de medicações. Realizou rastreio para neoplasias e sorologias para colagenoses, todos negativos, bem como biópsia de medula óssea sem alterações, sendo considerada como idiopática. **Discussão:** A HAA é uma doença rara, caracterizada pela presença de anticorpos (IgG) anti-Fator VIII da coagulação, que pode ser secundária a colagenoses, neoplasias ou gestação. Porém, em até 50% dos casos nenhuma causa é reconhecida. Acomete ambos os sexos de forma equivalente, sendo mais frequente em idosos e rara em adultos jovens e crianças. Em pacientes que se apresentam com sangramento espontâneo, sem história prévia de discrasias sanguíneas e com TTPA alargado, é importante que se investigue tal entidade clínica independente da gravidade do sangramento. A baixa atividade do Fator VIII associada à presença de inibidores confirma o diagnóstico. O tratamento é baseado na combinação de imunossupressão com corticoide, associado ou não a citotóxicos, e controle das hemorragias com reposição do FVIIr ou CCPA. A literatura mostra que 75 a 100% dos casos de hemorragia espontânea obteve resposta satisfatória com esta terapêutica. **Conclusão:** O tratamento da HAA idiopática, com o uso de drogas imunossupressoras e reposição de FVIIr ou CCPA, mostrou ser bem sucedido no controle e manejo do sangramento se o diagnóstico for dado precocemente.

262. DESCRIÇÃO DA MUTAÇÃO C.20209 C > T NO GENE DA PROTROMBINA

Valim GR, Oliveira ER, Trindade ACG, Pereira LG, Bobotis PRDS, Moreira CM, Reys CP, Pereira DS, Pintão MCT

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Em nossa rotina, detectamos algumas amostras com padrão de qualidade inferior ao estabelecido, mesmo após repetição, e sem explicação aparente. O objetivo deste trabalho foi investigar a existência de variações que pudessem interferir no padrão de qualidade de discriminação alélica. **Materiais e métodos:** A detecção da mutação C.20210 G > A do gene da protrombina é realizada por reação em cadeia de polimerase (PCR) em tempo real. O software de análise do aparelho classifica as amostras de acordo com a leitura de fluorescência e as divide em três grupos: ausência de mutação, mutação presente em heterozigose e mutação presente em homozigose. O controle de qualidade é feito através de um índice calculado pelo software e estabelecido em 95% para aprovação. Amostras com padrão de qualidade inferior são rejeitadas. **Resultados:** Foi realizado o sequenciamento de quatro amostras com

resultado abaixo do padrão de qualidade. A análise dos resultados mostrou uma variação de ponto em heterozigose, C.20209 C > T, um nucleotídeo abaixo da variação clássica associada à trombose (c.20210 G > A), em todas as amostras avaliadas. Esta variação foi descrita anteriormente em literatura e teve baixa frequência nas populações estudadas (MAF < 0.01). **Discussão:** Não há dados de literatura que avaliem adequadamente a relevância clínica desta mutação. Há descrição de um caso em que o paciente com trombose venosa apresentava esta mutação em homozigose, porém, outros fatores de risco estavam envolvidos. Em relação ao teste genético, devido a sua localização, é provável que este polimorfismo comprometa a ligação da sonda ao alelo específico, o que pode alterar o padrão de qualidade do teste. Apesar da redução da qualidade da amplificação, os dados não foram comprometidos, uma vez que a separação em grupos é clara e compatível com o resultado do sequenciamento. **Conclusão:** Este trabalho reforça a importância do desenho da sonda para discriminação alélica de mutações pela técnica de PCR em tempo real e descreve, de forma inédita, a interferência de uma variação no gene da protrombina relevante para o diagnóstico da mutação C.20210 G > A.

263. VALIDAÇÃO DE UM SISTEMA DE DETECÇÃO ÓPTICO E MECÂNICO PARA TESTES DE COAGULAÇÃO NA ROTINA DE EM UM LABORATÓRIO CLÍNICO

Ghem C, Orso FR, Brum LMBDP, Bó SD, Lemos FKO, Barreiro EOB, Barbosa MCD, Calliari DS, Scotti L

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Atualmente, a rapidez e a qualidade tornaram-se itens imprescindíveis na liberação de laudos de exames laboratoriais e, sem o avanço da tecnologia, os laboratórios clínicos seriam incapazes de avaliar o grande volume de amostras e de fornecer resultados fidedignos em prazos úteis. O aumento da demanda da rotina dos testes de coagulação, como o tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPA) e fibrinogênio, tornaram necessária a automatização dos equipamentos. Destiny Max™ é um analisador da hemostasia que apresenta a opção de utilização da tecnologia de detecção mecânica e óptica, minimizando a ação de interferentes como a lipemia e icterícia. A implantação de uma nova automação no laboratório clínico requer um processo de validação para assegurar a qualidade e resultados confiáveis, por isso, o objetivo do presente estudo foi avaliar a performance e confiabilidade do equipamento DestinyMax™ frente à metodologia de referência BCS® XP System, já implantado na rotina laboratorial. **Materiais e métodos:** Foram analisadas 40 amostras colhidas por punção venosa em tubo contendo citrato de sódio 3,2% e processadas no equipamento BCS® XP System e posteriormente no equipamento Destiny Max™. Foram validados os testes TP e fibrinogênio em detecção mecânica e TTPA em detecção óptica. A precisão intraensaio e interensaio foi realizada utilizando controle normal e controle patológico e demonstrada através do coeficiente de variação (CV). A exatidão foi verificada em relação ao método de referência, já empregado no laboratório, utilizando-se como ferramenta a correlação de Pearson. **Resultados:** Os testes de repetibilidade apresentaram um CV intraensaio consecutivamente para controle normal e controle patológico de 0,54% e 1,96% para TP segundos, 0,77% e 0,91% para TTPA segundos, e 1,96% e 1,93% para fibrinogênio mg/dL. A reprodutibilidade foi realizada com dois níveis de controle no período de 30 dias consecutivos, demonstrando coeficiente de variação interensaio consecutivamente para controle normal e patológico de 2,75% e 4,27% para TP segundos; 1,90% e 1,74% para TTPA segundos; e 3,04% e 4,9% para fibrinogênio mg/dL. Os testes de TP, TTPA e fibrinogênio demonstraram uma boa correlação: TP atividade (r = 0,967), TTPA segundos (r = 0,904) e fibrinogênio mg/dL (r = 0,983). **Discussão:** A inserção de uma nova tecnologia no laboratório clínico deve ser feita de modo a garantir a qualidade do novo serviço que está sendo prestado. O presente estudo descreveu o processo de validação para a implementação do Destiny Max™ na rotina laboratorial, onde os analitos avaliados apresentaram variação intraensaio e interensaio dentro das especificações fornecidas pelo fabricante, e também obtiveram um bom coeficiente de correlação demonstrando concordância entre os métodos avaliados. **Conclusão:** O equipamento Destiny Max™ se mostrou preciso, exato, rápido e seguro para a rotina laboratorial, apresentando concordância entre os resultados obtidos com o sistema referência. **Palavras-chave:** Hemostasia; Validação de equipamento; Automação.

264. PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E AVALIAÇÃO DAS INTERCORRÊNCIAS EM PORTADORES DE COAGULOPATIAS HEREDITÁRIAS ATENDIDOS NO HEMOCENTRO REGIONAL DE UBERABA DE 2007 A 2014

Silva SS[a,b], Martins PRJ[a,b], Santos AO[a], Alves VM[a], Resende GAD[a], Neto OGDV[a]

[a] *Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brasil*
[b] *Hemocentro Regional de Uberaba, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: As coagulopatias hereditárias são deficiências quantitativas e/ou qualitativas de fatores de coagulação. Segundo a Federação Mundial de Hemofilia, 1 em cada 10.000 e 1 em cada 30.000 nascimentos masculino tem diagnóstico hemofilia A (HA) e hemofilia B (HB), respectivamente. A doença de von Willebrand (DvW) é a coagulopatia mais comum, com até um 1% da população mundial afetada, porém, pesquisas vêm mostrando que a cada 10 pessoas com DvW, apenas 1 é diagnosticada. Essas doenças apresentam manifestações clínicas variáveis, sendo importante a caracterização do perfil dos pacientes em cada serviço. **Objetivo:** Caracterização do perfil clínico-epidemiológico, descrição sobre intercorrências, tipo de tratamento e quantidade de fatores administrados aos pacientes com coagulopatias hereditárias para o conhecimento da realidade dos pacientes atendidos no Hemocentro Regional de Uberaba (HRU)/Fundação HEMOMINAS. **Material e métodos:** Pesquisa retrospectiva descritiva de abordagem quantitativa com portadores de coagulopatias hereditárias (HA, HB, deficiência de XI e DvW) atendidos no HRU, de 2007 a 2014. Todos os dados foram coletados dos prontuários em 2015. **Resultados:** Foram atendidos no HRU 118 pacientes: 44,92% com DvW; 39,83% com HA, 11,86% com HB; e 3,39% com deficiência de Fator XI (DefXI). Todos os indivíduos com DefXI e 77,36% com DvW eram femininos. Em relação à idade, os percentuais de hemofílicos A, B e DvW abaixo de 30 anos foram, respectivamente, 44,68%, 78,57% e 43,40%. Na DefXI, 2 estavam abaixo de 30. Quanto à gravidade, na HA, 34,04% eram classificados como grave, 34,04% como moderada, 23,40% como leve e 8,51% não identificada (N.I.); HB, 50% grave, 28,57% moderada e 21,43% N.I; na DvW, em 94,34% não havia classificação. As intercorrências mais comuns foram: hemartroses (65,34%), hematomas (19,68%) e outras (14,68%). Quanto à localização das hemartroses: tornozelo (29,26%), cotovelo (29,12%), joelho (26,21%) e ombro (9,94%). Dos hematomas: membros superiores (37,76%), coxa e membros inferiores (33,65%%), couro cabeludo e face (5,37%%). Outras intercorrências: traumas e ferimentos (24,79%), gengivorragias e sangramento dentário (21,46%), pré-procedimentos eletivos (20,63%) e hematúria (9,17%). Na HA, foram usados 8.228.280 UI FVIII, a maior parte, 68,30%, no ambulatório do Hemocentro (AHRU). Com os protocolos de profilaxia foram utilizados um total de 129.750 UI, com aumento gradativo. Na HB, total de 861.927 UI FIX; 55,22% no AHRU e 22,86% das profilaxias. Na DvW, 196.000 UI (96,31%) de FVIII VW no AHRU. E plasma fresco congelado (1.800 mL) em 2014 para DefXI. Dois portadores de HA grave tinham inibidor (4,25%). **Discussão e conclusão:** Quanto à faixa etária e gênero, encontramos dados compatíveis como os nacionais. Quanto à gravidade, na HA tivemos a maioria classificada como grave e moderada — no Brasil predomina a grave e, em Minas Gerais, a moderada. Na HB, houve o predomínio da grave, no Brasil, e moderada, em Minas Gerais. Na DvW, mais de 90% sem classificação — no Brasil 80% e em Minas Gerais, 98%. As principais intercorrências clínicas tiveram tendência oscilatória ao longo anos, com uma queda a partir de 2012, enquanto as quantidades de fator administradas de formas profilática e de DD aumentaram.

265. HEMOFILIA A ADQUIRIDA: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Júnior FAAES, Furlan AM, Garcia LA, Buka ML, Hirose FF, Bassi MLB, Garcia AA, Oliveira MS

Hospital de Base, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Relato de caso: Paciente do sexo masculino, 58 anos, branco, servente de pedreiro aposentado, encaminhado à emergência do Hospital de Base da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto devido ao apa-

recimento espontâneo de hematoma em região posterior de coxa direita, sem relação com trauma, há 1 semana da internação, onde se encontrava em outro serviço tratando uma pneumonia. Paciente tem história de coronariopatia (síndrome coronariana aguda há 3 anos, com necessidade de angioplastia), hipertensão — em uso de carvedilol 12,5 mg/dia e enalapril 20 mg duas vezes ao dia iniciados há aproximadamente 3 anos — e artropatia crônica em joelho esquerdo pós-trauma ocorrido há mais de 20 anos. Referia etilismo e tabagismo por aproximadamente 20 anos, cessando há 15 anos. Negava história pessoal ou familiar de coagulopatias. Referia ter recebido transfusão de 8 concentrados de hemácias durante a internação anterior. Ao exame físico, apresentava hematoma em região posterior de coxa direita extendendo-se até terço médio de panturrilha direita. Em investigação hospitalar, foi evidenciado prolongamento de TTPA (128,4 s) sem correção no teste da mistura, atividade do Fator VIII de 4,56% e inibidor de Fator VIII de 7,2 UB/dL. Realizada investigação de neoplasias e doenças inflamatórias, que foram excluídas por meio do quadro clínico, exames laboratoriais, de imagem e mielograma e então diagnosticada hemofilia A adquirida idiopática. No atendimento inicial, foi realizado suporte transfusional com plasma fresco congelado e concentrado de hemácias e realizado CCPa (FEIBA) 75 U/kg de 12/12h. Recebeu alta após 21 dias de internação e foi iniciada corticoterapia (1 mg/kg). Após 3 semanas, durante seguimento ambulatorial semanal, paciente apresentou normalização do TTPA e Fator VIII, além da negativação do inibidor. Após 6 semanas de tratamento, foi iniciada a retirada gradual da imunossupressão. No momento deste relato, o paciente está há 6 meses sem o tratamento, mantendo os exames dentro da normalidade**. Discussão:** A hemofilia A adquirida é uma coagulopatia hemorrágica rara, com incidência aproximada de 1,5 casos por milhão de habitantes por ano, caracterizada pela presença de anticorpos contra o Fator VIII da coagulação e elevada mortalidade, com distribuição bifásica entre os 20 a 30 anos e após os 65 anos. Em aproximadamente 50% dos casos ela é idiopática, enquanto o restante apresenta relação com o período pós-parto, doenças autoimunes, neoplasias hematológicas, tumores sólidos, infecções e uso de medicações. O quadro clínico predominante consiste em eventos hemorrágicos mucocutâneos e musculares agudos. O diagnóstico laboratorial se baseia no prolongamento isolado de TTPA, não corrigido com o teste da mistura, na dosagem reduzida de Fator VIII, na presença de inibidor do Fator VIII e na ausência de anticoagulante lúpico. O tratamento consiste em duas frentes de atuação: manejo do sangramento com agentes de bypass (Fator VII ativado recombinante ou complexo protrombínico parcialmente ativado); e erradicação do inibidor com imunossupressão (corticoterapia associada ou não a outro agente imunossupressor, como a ciclofosfamida, 2ª linha: rituximabe). Acredita-se que a hemofilia A adquirida é subdiagnosticada, sendo importante a utilização de fluxogramas de abordagem de coagulopatias em emergência, assim como protocolos de tratamento que, ao serem instituídos precocemente, podem mudar a elevada taxa de mortalidade da doença.

266. TERTIARY PROPHYLAXIS STARTED IN ADULT HEMOPHILIAC: EXPERIENCE OF A BRAZILIAN CENTER

Villaca PR, Okazaki E, Sandoval EPN, Zeinad-Valim AK, Rocha N, Ricci AMF, Oliveira V, Carneiro JDA, Amico EAD, Rocha V

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction and objective: Primary prophylaxis is recommended as the first choice of treatment for people with severe hemophilia. It prevents bleeding and joint destruction, and can preserve normal musculoskeletal function. Delayed prophylaxis is able to decrease the frequency of bleeding and may slow progression of joint disease and improve quality of life, but it does not reverse established joint damage. The authors describe the experience of tertiary prophylaxis started in adults in this service. **Material and methods**: Adults with severe hemophilia, without inhibitors, who had bled frequently or had severe bleeding episode and thus were switched from on-demand to prophylactic treatment (for at least 45 week/years) after the age of 18 years were assessed. Differences in annual number of total and joint bleeds (ABR and AJBR, respectively) and factor utilization (UI/kg/year) were assessed comparing the period before and after tertiary prophylaxis, for each patient. **Results:** Twenty-five patients with hemophilia A (n = 23) and B (n = 2) were assessed. The median age at start of prophylaxis was 26 years (18 to 57)and the median duration of prophylaxis was 33 months (13 to 56). Twenty-four patients (96%) had arthropathy in at least one joint before prophylaxis. Tertiary prophylaxis reduced the mean ABR and AJBR (22.1 vs. 2.1 and 15.3 vs. 1.2; $p < 0.0001$). Eight episodes of life-threatening bleeds occurred before prophylaxis and none after. Conversely, there was higher factor concentrate consumption during prophylaxis (1.240 UI/kg/year vs. 3.043 UI/kg/year; $p < 0.0001$). Many patients were treated with short-term prophylaxis during the period before tertiary prophylaxis. **Conclusion:** In Brazil, primary prophylaxis was only initiated in 2011, and many of the adult patients have joint sequelae. Long-term prophylaxis starting in adulthood has been associated with a reduction of over 90% of bleeding episodes, with an increase of 2.5 times of factor consumption. Despite the challenges, tertiary prophylaxis should be considered for those adults with active bleeding patterns while receiving on-demand treatment.

267. ANTI-FACTOR VIII IGG4 AND INTRACELLULAR CYTOKINES PROFILE IN T AND B CELLS FROM HEMOPHILIA A PATIENTS WITH COMPLETE SUCCESS, FAILURE, OR RELAPSE AFTER IMMUNE TOLERANCE INDUCTION TREATMENT: LONGITUDINAL EVALUATION WITH FIVE YEARS FOLLOW-UP

Montalvão SAL, Basílio LR, Oliveira AA, Soares P, Aguiari H, Sambo AA, Hosokawa MM, Costa-Lima CS, Medina SS, Ozelo MC

Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT Sangue), Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Introduction: Immune tolerance induction (ITI) is the treatment choice for hemophilia A patients with high-responding inhibitor, with 70% of success rate. The mechanism involved in the achievement of factor (F) VIII tolerance and why some patients present relapse or ITI failure are still unclear. The objective of this longitudinal study with five years of follow-up was to evaluate the distribution of anti-FVIII IgG1/IgG4 and intracellular cytokines profile in T and B cells during ITI protocol. **Method:** Anti-FVIII inhibitor was determined by Nijmegen-Bethesda assay. Anti-FVIII IgG1/IgG4 was performed by ELISA. The intracellular cytokines and surface cell markers were analyzed before and after *in vitro* FVIII stimulation by flow cytometry. The profiles analyzed were: (1) $CD4^+/IL4^+/IL5^+/IL10^+/IL21^+/TGFB^+$; (2) $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ (regulatory T cells); and (3) $CD19^+CD24^+CD38^+$ (regulatory B cells). **Results:** Four patients were analyzed with pre-ITI and five to nine different time-points with follow-up of 3 to 5 years. Two patients (Patients 3 and 4) achieved ITI success, while one had inhibitor relapse (Patient 1), and the last one ITI failure (Patient 2). For all patients, the decrease of inhibitor titer was associated with a reduction of anti-FVIII IgG4, which disappeared when patients achieved ITI success. Anti-FVIII IgG4 persisted in low titer in both patients who failed or relapsed. Two patients who achieved different response for ITI, failure (Patient 2) and success (Patient 3), had the cytokines profile and regulatory T and B cells evaluated both pre- and post-ITI. Patient 2, 243 weeks after the beginning of the first ITI attempt, received rituximab at a fixed dose of 100 mg/week (60 mg/m^2) during four weeks. After 20 weeks of rituximab, he presented a considerable decrease of inhibitor titer (3.38 BU/mL). The analysis at week 20, when compared with the pre–ITI status, showed a reduction of $CD4^+IL4^+$ and $CD4^+$ $TGFB^+$ and increase of $CD4^+IL21^+$. Interestingly, a decrease of regulatory T cells and increase of regulatory B cells in the same proportion was also observed. Currently, the patient is treated with inhibitor < 1 BU/mL. Patient 3 achieved complete success after 14 weeks and this response was sustained for over 4 years. Comparing the long-term response analysis (week 202) with the baseline, the cytokines profile was similar to that of Patient 2; however the CD4+IL10+ was higher, together with regulatory T cell. **Conclusion:** The IgG subclasses have been studied in different cohorts of the hemophilia A patients, including during ITI treatment. In this study, the distribution of the anti-FVIII IgG1 and IgG4, cytokine, and regulatory T and B cells profiles in response to ITI treatment were determined. Patients who achieved complete ITI success showed anti-FVIII IgG4 decreased and increase of CD4+IL10+, CD4+IL21+ and CD4+CD25+FOXP3+ (regulatory T cell). The shift from anti-FVIII IgG4 to IgG1 in the ITI context of a higher frequency of regulatory T or B cells was observed in this study. The knowledge of the tolerance induction mechanism will contribute to the development of new strategies to achieve FVIII tolerance. Furthermore, based on previous and the present results, the persistence of anti-FVIII IgG4 may be used as a marker of poor prognosis in ITI treatment.

268. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE EDEMA ARTICULAR EM PACIENTES HEMOFÍLICOS: RELATO DE CASO

Fonseca GSVC, Villaca PR, Teixeira LLC, Ferreira APS, Okazaki E, Zeinad-Valim AK, D'amico EA, Rocha V

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma doença hereditária caracterizada pela deficiência ou anormalidade da atividade coagulante do Fator VIII (hemofilia A) ou do Fator IX (hemofilia B), podendo cursar com fenômenos hemorrágicos, principalmente nas articulações monoaxiais, em que se estima um comprometimento em até 70-80% dos pacientes. Entretanto, a definição de diagnósticos diferenciais nos casos de comprometimento articular é importante, pois podem ser mascarados pelo contexto hemofílico, determinando desfecho negativo ao paciente. **Objetivo:** Apresentar caso clínico de paciente hemofílico moderado com artralgia e edema articular em joelho e discutir a importância de se realizar diagnóstico diferencial de hemartrose nesse contexto. **Relato de caso:** Homem, 30 anos, portador de hemofilia A moderada, sem presença de inibidor e em tratamento de reposição de fator sob demanda, apresentou-se ao HCFMUSP em junho de 2016 com dor no joelho esquerdo (JE) após queda da própria altura. Referia episódios prévios de paresia em MIE (atribuídos à hérnia discal prévia) com quedas subsequentes, sendo essa última de maior importância. Fez uso de sua dose domiciliar de fator após o trauma e procurou atendimento médico um dia depois, sendo evidenciado edema articular significativo em JE, com calor local, associado a prejuízo funcional agudo, principalmente em flexão de perna (ADM 0-90º). Foi orientado repouso articular e medidas locais com compressas de gelo, elevada a atividade do Fator VIII a 50% por mais 2 dias e solicitada avaliação ortopédica, que descartou fraturas ao RX. Após 2 dias, evoluiu com piora de ADM (0-65º), edema e instabilidade articular durante a marcha. A pesquisa de inibidor foi negativa e FVIII: C = 12%, compatível com a meia-vida da administração do concentrado de fator. Devido à desproporção da queixa álgica e manifestação clínica apesar do manejo correto de hemartrose, o paciente foi reencaminhado ao serviço de ortopedia para extensão propedêutica e definição de diagnóstico diferencial. A reavaliação sugeriu lesão de ligamento colateral medial (LCM) e menisco medial. Foi indicado uso de BRACE e afastamento temporário das atividades cotidianas. Nesse período, optou-se por manter profilaxia de curta duração 3x/semana. **Discussão:** Episódios hemorrágicos intra-articulares em pacientes hemofílicos podem surgir espontaneamente ou após traumas e variam de acordo com a atividade residual do fator deficiente em questão. Em geral, a terapia de reposição, com elevação de fator até 30-50%, associada ao repouso e à aplicação de gelo é suficiente para controle adequado e já se pode observar melhora clínica importante ao término do tratamento. Quando não se observa benefício terapêutico, deve-se estender a pesquisa etiológica, considerando mecanismo de trauma, presença de outros sinais clínicos, aderência ao manejo proposto e grau de melhora do prejuízo funcional. Com isso, é possível levantar diagnósticos diferenciais importantes, como artrite séptica, artropatia por cristais, comprometimento ligamentar, fraturas e outros, que podem ser mascarados pelo contexto hemofílico. **Conclusão:** Saber reconhecer a necessidade de extensão propedêutica para pesquisa de diagnósticos diferenciais é fundamental para se prevenir acometimento articular grave que, por vezes, evolui para sequelas irreversíveis.

269. PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DE PACIENTES HEMOFÍLICOS ATENDIDOS NO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO PIAUÍ – HEMOPI

Monte MFLD, Rosal VMS, Rosal VMS, Lima IB, Souza MBM, Xavier YVT

Centro de Hematologia e Hemoterapia do Estado do Piauí (HEMOPI), Teresina, PI, Brasil

Introdução: A hemofilia é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X que resulta da deficiência dos fatores de coagulação sanguínea (Fator VIII ou IX), podendo decorrer de condições adquiridas ou hereditárias. Apresenta como característica sangramentos espontâneos, que levam a grande morbidade e mortalidade. O tratamento, além dos efeitos adversos e complicações, pode levar ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes ou inibidores contra os fatores que lhes são administrados. **Objetivo:** Classificar os hemofílicos quanto ao tipo da doença (A ou B) e obter dados sociodemográficos. **Material e métodos:** Foram selecionados 180 hemofílicos atendidos no HEMOPI, em Teresina, no período de janeiro de 2011 a julho de 2015. Foram excluídos pacientes do sexo feminino, com diagnóstico de outra coagulopatia ou que não assinaram o TCLE. O tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) foi determinado a partir da recalcificação do plasma citratado, na presença de fosfolipídios, cefalina, ativador do sistema de contato, caulim e do cloreto de cálcio. Os valores considerados normais para tempo de coagulação foram 30" ± 2" para a relação = 1 a 1,3. A concentração plasmática do FVIII e FIX foi feita a partir do TTPa na presença de plasma deficiente do fator específico VIII ou IX. O resultado foi expresso em porcentagem da atividade da coagulação, empregando-se reagentes contendo plasma liofilizado, determinando-se a atividade coagulante onde 100% é igual a 1 UI/mL de fator, definido como valor de normalidade de atividade e níveis plasmáticos respectivamente. Para pesquisa (teste qualitativo) e quantificação de inibidores contra Fator VIII e IX foi empregado o método Bethesda. Considerou-se como inibidor de alta resposta quando a atividade inibitória do anticorpo foi > 5 UB/mL e inibidor de baixa resposta para anticorpo persistentemente ≤ 5 UB/mL a despeito das mudanças no fator de reposição. **Resultados e discussão:** A maioria dos pacientes era de cor parda (42%), hemofílicos A (161) e B (19). O grau de severidade prevalente em cada grupo foi leve (53%) e grave (53%) para hemofilia A e B, respectivamente. A maioria residia na macrorregião meio-norte do Piauí (56%). Dezessete apresentaram algum tipo de comprometimento articular, sendo o tipo sanguíneo O+ o mais encontrado (29%). A positividade para o inibidor contra o Fator VIII apresentou-se a maioria (23) nos hemofílicos A graves, coinfecção viral em 3 dos 13 indivíduos positivos para infecções virais, sendo HBV e HCV (15%) e HCV e HIV (8%). **Conclusão:** Os hemofílicos atendidos no HEMOPI se caracterizam (em predomínio por categoria) por indivíduos de cor parda, tipo sanguíneo O+, com hemofilia A leve, idade entre 20 e 30 anos, residentes na macroregião meio-norte do estado. Mesmo com os avanços das técnicas de diagnóstico laboratorial para infecções transmitidas pelo sangue, os hemofílicos ainda são enquadrados em um grupo de risco devido à exposição a fatores de coagulação obtidos de crioprecipitados pós-transfusões e infecções que podem estar relacionadas aos vírus da hepatite B e C, HIV, entre outros. Tais resultados mostram a importância de se ter o perfil sorológico destes indivíduos, por se tratar de grupo de maior risco.

270. DESAFIOS NA ADESÃO AO TRATAMENTO DE CRIANÇAS EM PROFILAXIA PRIMÁRIA: A EXPERIÊNCIA DO HEMOES

Prezotti ANL, Marcondes SS, Duarte JSM, Santos GALD, Prucoli B, Silva CR, Souza SRV, Silveira MB, Ribeiro E, Orletti MDPSV

Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

Introdução: O tratamento da hemofilia no Brasil tem passado por modificações intensas nesses últimos anos. Foi instituída a profilaxia primária (PP), para crianças menores de 3 anos com hemofilia A e B com menos de 2% de FVIII ou IX, respectivamente, para evitar sangramentos e o desenvolvimento de artropatia. É um desafio contínuo a aceitação da doença por parte dos familiares e o preparo dos mesmos para o início do tratamento de PP. Ao longo da vida, os pacientes com hemofilia grave são confrontados com muitos desafios relacionados com o tratamento. **Objetivo:** Descrever os desafios encontrados na adesão do tratamento de PP. **Materiais e métodos:** Foi feito um questionário com os pais ou responsáveis das crianças que estão em tratamento de PP em nosso estado e as perguntas foram tabuladas para esta análise. **Resultados e discussão:** Participaram do estudo 14 pacientes, sendo 10 com hemofilia A e 4 com hemofilia B. A média de idade deste grupo foi de 3,6 anos (1-7 anos). Deste grupo, 50% (7) tinha história familiar de hemofilia, e a maioria dos parentes tinha artropatias crônicas. Em relação à capacitação para a infusão domiciliar do fator de coagulação, 9 mães/pais sabiam fazer a diluição e a infusão, 2 faziam a diluição e outro parente ou amigo fazia a infusão na própria residência, 2 sabiam fazer a diluição e aplicação mas preferiam levar o filho ao hemocentro e apenas uma mãe se referiu não ter sido treinada para fazer a infusão, porque achava que não tem habilidade para aplicar o fator. Das 13 mães/pais capacitados para a infusão do fator, 7 responderam que o que mais afligia na hora da infusão era o medo de errar o acesso venoso e/ou machucar o filho. Cinco mães/pais disseram não ter receio nenhum e uma mãe ainda não sentia preparada para aplicar no filho menor, porém sentia-se segura em fazer a infusão no filho maior. Em relação ao número de treinamentos para a infusão do fator, este variou de 2-4 vezes, sendo que duas

mães necessitaram de mais de 4 treinamentos. Dos 14 pacientes, seis necessitaram utilizar os serviços das unidades básicas de saúde (UBS) para a infusão do fator e 4 deles tiveram dificuldades nestas unidades, referentes à falta de informação sobre hemofilia e profilaxia, além de poucos profissionais treinados para a infusão do fator. Em relação à percepção da importância da PP, 12 mães/pais acreditam ser excelente por reduzir o risco de sequelas no futuro e por acharem que estão fazendo o melhor para os seus filhos. Apenas 1 mãe se referiu indiferente e outra não respondeu a questão. Como sugestões, foram citadas a importância de reuniões periódicas com os familiares no hemocentro e o treinamento continuado das equipes das UBS. **Conclusão:** As ferramentas utilizadas para a o aumento a adesão ao tratamento dos pacientes com hemofilia variam de acordo com a faixa etária. Nessa faixa etária, a adesão ao tratamento é dependente dos pais/responsáveis. A capacitação para a autoinfusão é fundamental, pois reduz a necessidade de se utilizar a UBS, muitas vezes sobrecarregada. Reuniões periódicas para troca de experiências entre os pais também é uma ferramenta que devemos utilizar para aumentar este comprometimento. Além disso, o treinamento continuado dos profissionais que atuam nas UBS e funcionam como suporte para estes pais tem que ser sistematizado.

271. DOENÇA DE VON WILLEBRAND ADQUIRIDO EM PACIENTE COM GAMOPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO INDETERMINADO: RELATO DE CASO

Prezotti ANL, Marcondes SS, Duarte JSM, Prucoli B, Silva CR, Silva DRC, Silveira MB, Orletti MPSV

Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

Relato de caso: Paciente de 60 anos, branca, sexo feminino, sem comorbidades, com antecedentes de ter realizado vários procedimentos cirúrgicos sem sangramentos iniciou subitamente quadro de equimoses em membros superiores associado à epistaxe de difícil controle, com duração de 12 horas e sem resposta a medidas hemostáticas locais. Ao exame físico, apresentava equimoses extensas em membros superiores e inferiores, palidez cutâneo mucosa ++/4, sem adenopatias ou visceromegalias. O *Bleeding Score* foi aplicado e o score encontrado foi de 6, considerando apenas o quadro do momento (4 pontos para epistaxe, 1 para sangramento cutâneo e 1 para sangramento em pequenas feridas), desconsiderando os demais tópicos, porque se tratava de um quadro adquirido. O hemograma evidenciava anemia microcítica (Hb: 7,0 g/dL; VCM: 61; HCM: 26; leucócitos: 6300/mm^3; plaq: 322.000), tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa) prolongado (60,9 s, relação 2,03), com fibrinogênio e tempo de protrombina (TP) normais. Foram dosados os fatores VIII (5,9%), FvW (10,2%) e cofator de ristocetina (5,9%), que confirmaram o diagnóstico de doença de von Willebrand adquirida (DvW-A). Feita a investigação da possível etiologia da DvW adquirida e identificada alteração da eletroforese de proteínas, com confirmação do componente monoclonal por meio da imunoeletroforese, de proteína monoclonal IgG-λ. Paciente sem critérios diagnósticos para mieloma múltiplo, confirmando o diagnóstico de gamopatia monoclonal de significado indeterminado (GMSI). A paciente utilizou concentrado de FvW quando apresentou epistaxes volumosas, com controle satisfatório do sangramento. Porém, devido a recorrência de episódios hemorrágicos com necessidade de internações hospitalares, optamos por tratar a GMSI. A paciente recebeu o esquema de melfalan e prednisona e evoluiu com anemia e neutropenia (Hb: 7,1 g/dL; leucócitos: 1400; neutrófilos < 500), e optamos pela suspensão do tratamento para a doença de base, com normalização posterior do hemograma (Hb: 14,2; leucócitos: 4200; neutrófilos: 2814; plaquetas: 203.000). Como a paciente persistia com quadros hemorrágicos, optamos por fazer imunoglobulina 2 g/kg, na tentativa de erradicar o inibidor. Houve normalização do coagulograma (TTPa R: 0,90), das dosagens dos FVIII (212%), FvW (156%) e cofator de ristocetina (89%), com desaparecimento das equimoses. **Conclusão:** O surgimento do quadro clínico súbito, sem história prévia de sangramento, sem história familiar hemorrágica e a avaliação laboratorial sugeriram o quadro de DvW adquirida. A falta de padronização de métodos laboratoriais para a identificação e a caracterização do anticorpo tornam o diagnóstico desafiador, aumentando a importância de uma história clínica criteriosa e um exame físico detalhado. A abordagem deve ser baseada no tratamento da doença de base para se obter remissão da doença, além do controle dos episódios hemorrágicos e da prevenção de sangramento em situações de risco. A imunoglobulina foi utilizada em pacientes com DvW adquirida e GMSI com normalização dos exames e controle dos sangramentos. Embora o efeito da imunoglobulina possa desaparecer em cerca de 3 semanas, esta é uma alternativa viável para o controle de sangramento neste grupo de pacientes.

272. HEMOFILIA B NO SEXO FEMININO: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO

Lacerda ENS[a], Vanderlei AM[a], Bueno TMF[a], Assis RA[a], Duarte BP[a], Costa IM[a], Costa NCM[a], Lima MM[b]

[a] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Hospital do Câncer de Pernambuco (HCP), Recife, PE, Brasil*

Introdução: Hemofilia é uma doença hemorrágica hereditária ligada ao cromossomo X, caracterizada pela deficiência ou anormalidade da função do Fator VIII (hemofilia A) ou do Fator IX (hemofilia B). A prevalência estimada é de um caso para cada 5.000 a 10.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia A e de um caso para cada 30.000 a 40.000 nascimentos do sexo masculino para a hemofilia B. Doença típica do sexo masculino, é representada por 80% dos casos pela hemofilia A. A transmissão ocorre quase em 70% dos casos de mães portadoras. Em cerca de 30% dos casos a doença origina-se a partir de uma mutação *de novo*, o que pode ocorrer na mãe ou no feto. Apesar de muito rara, a hemofilia pode ocorrer em mulheres em decorrência da união de um homem com hemofilia e uma mulher portadora. Mais comumente, mulheres podem apresentar baixos níveis de Fator VIII ou IX quando ocorre a inativação do cromossomo normal nas portadoras, fenômeno conhecido como lionização. **Objetivo:** Relatar um caso clínico de uma criança do sexo feminino portadora de hemofilia B acompanhada no HEMOPE. **Caso clínico:** A.S.S, sexo feminino, 4 anos, evoluiu com hemorragia importante no 12º dia de vida após queda do coto umbilical, com necessidade de sutura da veia umbilical e transfusão de plasma fresco congelado. Genitor sem histórico pessoal ou familiar de sangramentos e investigação laboratorial normal. Genitora também saudável. Dois irmãos portadores de hemofilia B. Realizou-se provas de coagulação com alargamento do TTPA/ratio (2,31) e TP/INR normal (0,9). Em seguida, foi feita dosagem dos fatores de coagulação FVIII (167,6%) e FIX (0,35%) com ausência de inibidores. Durante o primeiro ano de vida, paciente evoluiu com episódios hemorrágicos secundários a traumas leves nas regiões frontal, oral e do mamilo direito, pelo qual passou a fazer uso de Fator IX recombinante sob demanda. quando atingiu a idade de 1 ano e 5 meses iniciou profilaxia primária com Fator IX na dose de 50% semanal. Aos 2 anos e 8 meses de idade a paciente apresentou o primeiro episódio de hemartrose no joelho esquerdo, evento que se repetiu após 10 meses, sem repercussão funcional da articulação, porém com assimetria entre as circunferências das articulações dos joelhos de aproximadamente 1 centímetro. A partir de então, passou a fazer uso do Fator IX 2 vezes por semana com elevação de 40%. Até então, apresentou uma única dosagem de inibidor no valor de 0,3 UB/mL, em agosto de 2013, com todas as outras dosagens com valor de zero. Sorologias negativas ao diagnóstico para HIV, HTLV, hepatites B e C, sífilis e doença de chagas. **Conclusão:** A hemofilia apresenta uma rara apresentação no sexo feminino. Por conta disso, a investigação diagnóstica não se faz necessária de rotina, apenas em casos com repercussão clínica evidente. Devido a indisponibilidade técnica no nosso serviço para análise molecular do gene do Fator IX, se impõe uma dúvida sobre o real perfil da paciente: se portadora de hemofilia B pela herança materna, no qual sofreu um processo de lionização, ou se apresentou uma mutação *de novo* no seu cromossomo sexual de herança paterna.

273. STABLE EXPRESSION OF RECOMBINANT FACTOR VIII IN HUMAN CELL LINE AND PROCESS DEVELOPMENT FOR FACTOR VIII PURIFICATION BY CHROMATOGRAPHY

Fantacini DMC[a,b], Neto MSA[b], Granovski V[b], Covas DT[a,b], Freitas MCC[b], Castro VPE[a,b]

[a] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Hemophilia A is a bleeding disorder that results from a deficiency or abnormality of Factor VIII (FVIII). The treatment involves the use of recombinant factor replacement therapy. FVIII is a large glycoprotein and, therefore, the main limitation in the production of recombinant FVIII (rFVIII) is the low yield of FVIII, which are two orders of magnitude lower than other proteins. Furthermore, most of the available FVIII products are produced in non-hu-

man cell lines and many studies have already reported that these cells are unable to produce some types of human glycosylation, which may lead to increased immunogenicity and altered pharmacokinetics of these products when used in humans. Thus, the use of human cell line may offer an advantage to produce proteins that are more similar to those synthesized naturally in human. In Brazil, there is no national production of FVIII, and the Brazilian Government spends large sums of money to import rFVIII. The objective of the present work was to develop an efficient purification for this new factor FVIII molecule using only chromatography, targeting process improvement and reduction in production costs. FVIII production by this cell line (SK-HEP) was monitored during six months continuously. In the first two months, the cell line produced approximately 15 ± 0.2 IU/mL. At the end of six months, the FVIII production was 8.94 ± 1.03 IU/mL stably. Next, the purification process was developed with careful selection of three chromatography purification columns. The multi-modal resin (Capto™MMC) capture step purifies the sample using a combination of cationic, hydrogen, thiophilic, and hydrophobic interactions. The affinity chromatography column (VIIIselect) was developed to bind intact FVIII and the cation exchange chromatography column purification step interacts through negatively charged groups. SKHEP-FVIII cells were expanded in flasks T175 and 48 hours before the harvest, the medium was chosen to FreeStyle 293 Expression System. Cells were removed by centrifugation and filtration, and sodium chloride and calcium chloride were added to the supernatant to a final concentration of 0.3 M and 0.03 M, respectively. The biologic activity measured in starting material was 6,700 IU in 325 mL of supernatant. Host cell proteins were efficiently removed during the purification process, as analyzed by specific activity (units of factor VIII/ milligrams of protein). The specific activity of the final product was > 7,000 IU/mg. In conclusion, this purification process with three chromatography columns showed to be an excellent strategy to improve the purification process of our recombinant factor VIII. The purification process resulted in a highly pure product, with a high overall yield of approximately 30%.

274. COAGULOPATIA DE CONSUMO ASSOCIADO À SÍNDROME DE KLIPPEL-TRENAUNAY: RELATO DE CASO

Salomão BC[a], Silva MM[a], Caro NDPY[a], Costa AL[b], Muzzi GC[b], Oliveira HM[b], Almeida MNCS[b]

[a] *Pós-Graduação, Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Relato de caso: LNCN, 28 anos, portador de macro-hemangioma congênito em dimídio esquerdo em acompanhamento somente com angiologista, admitido em junho de 2016 no pronto-atendimento com quadro de desconforto torácico retroesternal associado à cansaço aos médios esforços com evolução de seis dias. **Métodos e discussão:** Exames da admissão mostraram ECG com RSR, Fc: 100 bpm, inversão de onda T nas derivações de V1 a V3 com assimetria, eixo normal. RNI: 1.13; TTPA: 36.5"/ controle 28", dímero D de 4840 ng/mL, enzimas cardíacas inalteradas. Angiotomografia computadorizada do tórax com achados compatíveis com tromboembolia pulmonar bilateral e duplex scan venoso do membro inferior esquerdo com trombose suboclusiva de hemangioma com comprometimento localizado na face posteromedial da perna, trombose extensa de veias femoral, ilíaca e cava, má-formações vasculares com dilatações saculares em veias localizadas nos planos musculares. Iniciado tratamento anticoagulante com heparina não fracionada e apixabana, implantado filtro de veia cava em MIE, com alta após melhora clínica. Paciente submetido à arteriografia em artéria femoral do membro inferior direito em 6/7/16, sem alterações no exame, evoluiu com pseudoaneurisma na artéria em questão, com diagnóstico após quatro dias da punção. Submetido à aneurismectomia de artéria femoral superficial direita em 20/7/16, intercorreu com sangramento aumentado e dificuldade de sutura da artéria, que se encontrava friável. Paciente manteve sangramento em ferida operatória após 15 dias do procedimento cirúrgico e fibrinogênio inferior a 100 mg/dL a despeito da transfusão diária de crioprecipitado. Necessitou de suporte transfusional frequente, com níveis de hemoglobina variáveis e plaquetas estáveis e próximas de 130 x 10^3/mm^3. Analisado quadro clínico e laboratorial, paciente recebeu diagnóstico nesta internação de síndrome de Klippel-Trenaunay caracterizada pela tríade composta por mancha vinho do porto, veias varicosas com ou sem malformações venosas e hipertrofia óssea e dos tecidos moles, envolvendo, geralmente, apenas uma extremidade. Devido ao sangramento persistente, foi iniciado tratamento antifibrinolítico com ácido tranexâmico 500 mg TID após avaliação do risco-benefício para o paciente em questão. O mesmo evoluiu com melhora gradual do sangramento em ferida operatória. **Conclusão:** Neste caso, nos deparamos com um paciente portador de uma síndrome rara, com má-formações vasculares graves, tendencioso a sangramentos de difícil controle e eventos tromboembólicos com manejo complexo, com necessidade de avaliação contínua e minuciosa dos benefícios e riscos eminentes às terapias instituídas.

275. ANTROPOMETRIA E FORÇA MUSCULAR DE INDIVÍDUOS HEMOFÍLICOS A DA CIDADE DE JOÃO PESSOA (PB)

Júnior MAT, Filho MAAL, Montenegro RC

Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, PB, Brasil

Introdução: As coagulopatias não atingem grande parte da população em geral, porém, as pessoas acometidas podem apresentar alterações fisiológicas, psicológicas e sociais com grandes consequências, entre elas a redução dos níveis de força muscular (NFM) e da qualidade de vida (QV). **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo principal avaliar a antropometria e a força máxima isométrica de indivíduos portadores de hemofilia A da cidade de João Pessoa (PB). **Metodologia:** A pesquisa é de caráter descritivo, comparativo e transversal. Participou do estudo um grupo de 20 indivíduos, sendo 10 deles acometidos de hemofilia A (G1), pacientes do hemocentro da Paraíba e um grupo controle composto por 10 sem patologias hereditárias (G2). Ambos os grupos eram compostos de indivíduos do sexo masculino que encontravam-se na faixa etária dos 18 aos 30 anos de idade. Para a avaliação antropométrica, foi utilizada a tecnologia da bioimpedância por meio do InBody 720. Utilizou-se como protocolo para a avaliação da força máxima isométrica de preensão manual o dinamômetro manual analógico da marca Smedley®. Também foi utilizado o dinamômetro III T16-K da marca Smedley® para avaliar os níveis de força máxima isométrica dos MMII. Para a análise dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, que permitiu verificar a normalidade dos dados. Para a análise inferencial, foi utilizado o teste U de Mann-Whitney com $p < 0,05$. **Resultados:** Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos em nenhuma das variáveis analisadas no estudo; porém, foi identificado que o G1 encontrava-se superior ao G2 em relação ao percentual de gordura (G1 = 17,8%; G2 = 12,6%), massa gorda (G1 = 10,9 kg; G2 = 8,5 kg) e gordura visceral (G1 = 47,9 kg; G2 = 34,6 kg), mesmo que ambos estejam abaixo das faixas normais. **Discussão:** Henrard e colaboradores identificaram diferenças significativas no percentual de gordura corporal de hemofílicos comparados a um grupo controle (GC), corroborando com o presente estudo. Pesquisadores da Universidade Católica de Louvain também identificaram um aumento dos valores de gordura corporal ($p < 0,001$) e e índice de massa gorda ($p < 0,007$) de hemofílicos quando comparados ao GC. Em relação à força máxima isométrica de preensão manual, não foram encontrados trabalhos realizados com indivíduos hemofílicos, mas existem artigos sobre a força máxima de membros inferiores (MMII) nestes indivíduos. Hilberg e colaboradores realizaram dois estudos onde buscaram analisar a força máxima dos MMII de hemofílicos, onde encontraram diferenças significativas ($p < 0,05$), porém isso difere do presente estudo pelo fato de Hilberg ter medido a força máxima dos MMII por meio do protocolo do extensor do joelho (*leg press*) e não através da dinamometria. **Conclusão:** Não foram encontradas diferenças significativas entre hemofílicos e indivíduos saudáveis em relação à composição corporal e a força máxima isométrica.

HEMOSTASIA E PAREDE VASCULAR: TROMBOSE

276. IL6 -174 G/C POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH PREDISPOSITION AND POOR PROGNOSIS OF HEMORRHAGIC STROKE AND INTRACEREBRAL ANEURYSM

Borges FSA[a], Campos DHM[a], Cardoso LCA[a], Nóbrega OT[a], Kogawa EM[b], Ferreira LB[c], Freire DO[d], Silva ICR[a]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil*
[b] *Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brazil*
[c] *Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), Brasília, DF, Brazil*
[d] *Faculdade LS, Brasília, DF, Brazil*

Objectives: The interleukin 6 (IL6) is a pro-inflammatory cytokine that plays an important role in inflammatory processes and the immune system, among others. Evidence has shown that processes may influence the development of cerebrovascular disease. Polymorphisms in the promoter region of the coding gene IL6 may modify the structure and influence the circulating levels of the cytokine. Therefore, a case-control study was performed to assess whether there is an association between the il6 -174 g/c (rs1800795) polymorphic variants and aneurysm and hemorrhagic stroke (HS) in a Brazilian population. **Materials and methods**: Peripheral venous blood samples were collected from 92 patients with aneurysm/HS (aneurysm, n = 39; HS, n = 53) and 92 healthy individuals as control, as well as clinical characteristics. The gene amplification technique through the polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) and cleavage with the restriction enzyme NlaIII was used to identify the IL6 genotypes. In order to describe the categorical variables according to the presence of GG genotype, the chi-squared and Fisher exact tests were used. The significance level adopted was 5% ($p < 0.05$). All data analysis were performed in SPSS 22.0 **Results**: It was observed that individuals with IL6 -174G/C (rs1800795) GG genotype present a higher risk of HS or aneurysm when compared with those carrying the wild-type genotype, CC, and GC+CC ($p = 0.024$; odds ratio = 1.99; 95% CI: 1.09 to 3.63), 70/92 cases (47.8%) and 29/63 controls (31.5%) with GG genotype. There were more GG genotype patients with systemic arterial hypertension than patients with GC+CC genotype ($p = 0.005$; OR = 4.15; 95% CI: 1.47 to 11.71) was observed. Furthermore, an association was observed between the presence of GG genotype in case group and poor prognosis based on the Rankin Scale ($p = 0.002$). **Discussion**: The G allele is associated with an increase of IL-6 production, contributing to an excessive inflammatory process. Some studies have evaluated the association between IL6 -174G/C (rs1800795) polymorphic variants and cardiovascular diseases in several populations. Some of these studies did not demonstrate an association; nonetheless, most of them found an increase risk of stroke and cardiovascular events, mostly with the GG genotype. **Conclusion**: The results indicate that the polymorphism IL6 -174G/C (rs1800795) might be a risk factor for predisposition of aneurysm and HS in Brazilian population; it is associated with poor prognosis in these pathologies.

277. INFERTILIDADE FEMININA E AS TROMBOFILIAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Malheiros GC, Freixo HO, Landi GGF, Calonio TT, Teixeira TB, Chacur AD

Faculdade de Medicina de Campos (FMC), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Introdução: A hipercoagulabilidade em decorrência de trombofilias desempenha papel relevante no surgimento de complicações gravídicas, como abortamentos e partos prematuros. Estão também relacionadas à infertilidade feminina por determinar maturação endometrial precária e, assim, deficiências de implantação. Trombofilia é definida como tendência à trombose em decorrência de alterações hereditária ou adquiridas. Dentre as hereditárias, as mais comuns são o Fator V de Leiden (FVL), as mutações da protrombina e da metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR) e as deficiências de proteínas S e C e antitrombina III. As adquiridas decorrem de outras condições clínicas, como a síndrome do anticorpo antifosfolipídeo (SAAF) e o lúpus. **Objetivo:** Realizar uma revisão bibliográfica acerca da frequência com que os tipos de trombofilias são relacionados à infertilidade feminina nas publicações disponíveis pela Biblioteca Virtual de Saúde, desde 2010, e utilizando-se as palavras-chave "infertilidade feminina" e "trombofilias". **Resultados e discussão:** Foram obtidos 8 artigos originais e uma diretriz. Do total de publicações analisadas, o Fator V de Leiden e as mutações da protrombina, ambos de origem hereditária, foram citados em delas; enquanto as deficiências da proteína S, MTHFR e SAAF apareceram nas outras três. As demais causas foram citadas em somente 2 artigos. **Conclusão:** O levantamento permitiu verificar que os tipos mais conhecidos de trombofilias estão relacionados à infertilidade feminina, sendo que os mais frequentemente envolvidos são os de origem hereditária. Dentre as causas adquiridas, a SAAF foi a mais descrita. Ainda que as pesquisas tenham sido pautadas em bases conhecidas e amplamente utilizadas, como LILACS, SciELO, Scopus e PubMed, as buscas forneceram quantidade exígua de artigos, o que revela a necessidade de que sejam implementados mais estudos a respeito. Entretanto, tendo em vista o caráter assintomático que as trombofilias podem incorrer, essa revisão reforça a importância de incluir as trombofilias hereditárias e adquiridas nas investigações de infertilidade feminina, especialmente aquelas sem causa aparente.

278. TROMBOSE RECORRENTE EM PACIENTE COM C/0-TALASSEMIA: QUANDO A ESPLENECTOMIA NÃO É A MELHOR OPÇÃO TERAPÊUTICA

Thiersch LMS[a], Belisario AR[b], Rezende SM[a]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Centro de Tecidos Biológicos de Minas Gerais, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Lagoa Santa, MG, Brasil*

Introdução e objetivo: A esplenectomia é uma opção terapêutica para o tratamento de diversas condições hematológicas. Contudo, ela sabidamente aumenta o risco de eventos tromboembólicos. O objetivo deste trabalho foi relatar o caso incomum de uma paciente com C/β^0-talassemia e ressaltar a importância de se avaliar com critério a indicação de esplenectomia para pacientes. **Relato e método:** Mulher, 40 anos, história pessoal e familiar de anemia, submetida a esplenectomia em 2001 devido à esplenomegalia dolorosa. Não era dependente de transfusão. Um ano após esplenectomia, a paciente apresentou episódio de tromboembolismo pulmonar (TEP), que recorreu em 2003, ambos episódios confirmados objetivamente. Após segundo TEP, foi mantida warfarina como profilaxia secundária. Em 2004, apresentou trombose venosa profunda no membro inferior direito confirmada por duplex scan, que ocorreu 3 dias após a realização de uma ligadura tubária por via laparoscópica, tendo a warfarina sido suspensa 4 dias antes da cirurgia e reiniciada logo após. Em 2007, foi diagnosticada com uma insuficiência cardíaca congestiva (*New York Heart Association* [NYHA] III/IV). Foram realizados testes hematológicos, bioquímicos, moleculares, estudo familiar e marcadores de trombofilia, apesar da ausência de história familiar de trombose. **Resultados:** O hemograma revelou hemoglobina de 11,1 g/dL, hematócrito de 32,7%, volume médio corpuscular de 59,6 μm^3, índice de anisocitose de 13,1%, e contagem de reticulócitos não corrigido de 2,9%. A hematoscopia evidenciou anisocitose com poiquilocitose (+++), microcitose com hipocromia (+++), estomatócitos (+++), hemácias em alvo (+), presença de eritroblastos e macroplaquetas. Foi realizada eletroforese de hemoglobina, focalização isoelétrica e sequenciamento do gene *HBB*, que evidenciou a condição de heterozigose composta para HbC (HBB: C.19G > A)/β^0-thalassemia (HBB: C.118C > T). O estudo familiar identificou a mãe da paciente e uma filha como sendo, também, heterozigotas para a mutação HBB:c.118C > T. O pai da paciente se mostrou heterozigoto para HBB: C.19G > A. Duas das 4 irmãs foram analisadas e também apresentaram HbC/β^0-talassemia. Ambas as irmãs somente receberam transfusão durante o parto. Nenhuma delas foi esplenectomizada nem relata eventos tromboembólicos. A paciente não apresentou as mutações protrombóticas Fator V de Leiden nem protrombina G20210A e os anticorpos antifosfolípides foram negativos. **Discussão:** A talassemia, por si só, é considerada uma condição de hipercoagulabilidade (em especial a forma intermediária) devido a anormalidades das plaquetas, hemácias, células endoteliais e ativação da coagulação. Entretanto, neste caso, a esplenectomia parece ter sido o fator precipitante da trombose, tendo em vista que os 3 eventos tromboembólicos ocorreram após a esplenectomia e a ausência de relato de eventos tromboembólicos nas irmãs, que apresentam o mesmo defeito genético que a paciente. Evidências da literatura suportam esse fato, uma vez que a perda da função hemocaterética do baço leva à trombocitose e aumento do número de hemácias anormais circulantes, que podem ativar a coagulação. **Conclusão:** A indicação de esplenectomia em pacientes com hemoglobinopatias deve ser avaliada criteriosamente, tendo em vista o alto risco trombótico desta condição, que pode ser precipitada pela esplenectomia.

279. EFEITO DA WARFARINA E DO RIVAROXABAN NA ATIVAÇÃO PLAQUETÁRIA EM PACIENTES COM FIBRILAÇÃO ATRIAL

Duarte RCF[a], Ferreira CN[b], Freire FCN[a], Reis HJ[c], Figueiredo EL[d], Silveira FR[e], Caiaffa JRS[f], Martins VLV[f], Carvalho MDG[a]

[a] *Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Colégio Técnico (COLTEC), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

[d] *Hospital Lifecenter, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[e] *Hospital Semper, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[f] *Hospital Governador Israel Pinheiro (HGIP), Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: Tendo em vista a ampla prescrição dos anticoagulantes orais (AO) para prevenção primária e secundária de acidente vascular cerebral e tromboembolismo em pacientes com fibrilação atrial (FA), o presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da tradicional warfarina e do rivaroxaban, inibidor direto do FXa, sobre a ativação plaquetária. **Material e métodos:** Foram determinados, por citometria de fluxo, os níveis de GPIIb/IIIa (CD41+) e agregados plaquetas-monócitos (APM) (CD14+/ CD51/61+) de 101 indivíduos, incluindo os pacientes com FA em uso de rivaroxaban (n = 29) e warfarina (n = 33) e o grupo controle (n = 39). Os dados foram analisados pelo teste Mann-Whitney e $p < 0,005$ foi considerado significativo. **Resultados:** Para a GPIIbIIIa, houve uma diminuição significativa no grupo em uso de warfarina *versus* controle ($p < 0,0001$), porém nenhuma diferença entre o grupo em uso de rivaroxaban *versus* controle ($p = 0,1177$) foi observada. Com relação aos APM, tanto a warfarina ($p = 0,0053$) quanto o rivaroxaban ($p = 0,0001$) reduziram os níveis desse marcador. **Discussão:** Tais resultados sugerem que a warfarina pode ser mais efetiva comparada ao rivaroxaban no controle da geração de trombina, justificando menor ativação plaquetária expressa por diminuição de GPIIbIIIa. A redução dos níveis de APM observada nos grupos em uso de warfarina e rivaroxaban reflete o efeito inibidor dos mesmos sobre a expressão da P selectina e do seu receptor, o PSGL-1, essenciais para a formação dos APM. **Conclusão:** O presente achado vem reforçar a utilidade dos AO na FA considerando o papel desencadeador das plaquetas e dos APM nos processos inflamatórios e trombóticos, os quais contribuem para o agravamento da FA nestes pacientes.

Referências:

1. Zemer-Wassercug N, Haim M, Leshem-Lev D, Orvin KL, Vaduganathan M, Gutstein A, et al. The effect of dabigatran and rivaroxaban on platelet reactivity and inflammatory markers. J Thromb Thrombolysis. 2015;40(3):340-6.
2. Hayashi M, Takeshita K, Inden Y, Ishii H, Cheng XW, Yamamoto K, et al. Platelet activation and induction of tissue factor in acute and chronic atrial fibrillation: involvement of mononuclear cell-platelet interaction. Thromb Res. 2011;128(6):e113-8.

280. AGE AND PROTHROMBIN MUTATION G20120A ARE INDEPENDENT RISK FACTORS FOR RECURRENT CEREBRAL VEIN THROMBOSIS

Pires GS[a], Ribeiro DD[a], Freitas LC[a], Vaez R[a], Annichino-Bizzacchi JM[b], Morelli VM[c], Rezende SM[a]

[a] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[b] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[c] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*

Introduction: Cerebral vein thrombosis (CVT) is a vascular disease with unclear incidence due to its rarity and scarce epidemiological studies. The investigation of risk factors in individuals with recurrent VTE after a first CVT episode will provide better targeting of the groups of patients who may benefit from extended anticoagulation therapy. The aim of this study was to evaluate the risk factors related to venous thromboembolism (VTE) recurrence after a first CVT episode. **Methods:** This prospective study involved patients with a first episode of diagnosed CVT from four Brazilian centers: Clínica Hematológica; Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; Hemocentro da Universidade Estadual de Campinas; Serviço de Hematologia da Universidade Federal de São Paulo. Eligible patients were enrolled in the study between 04/01/2000 and 06/30/2014 by convenience sample. The inclusion criteria were age above 18 years and occurrence of one episode of objectively-diagnosed CVT. The variables collected included medical history, socio-demographic status, laboratory and radiologic exams, and the characteristics of the first CVT episode and of VTE recurrence. The outcome was VTE recurrence in any venous site. The incidence rate of recurrent VTE was measured as the number of events over time of accumulated observation. Associations between clinical data in the first CVT episode and recurrence of VTE were evaluated by Kaplan-Meier analysis and both univariate and multivariate Cox regression. **Results:** Two hundred and three patients, median age 30.8 (interquartile range [IQR], 24.7-40.9) years, had a follow-up of 3.0 (IQR, 1.2-5.6) years. Most patients were women (86.2%). Among female patients of reproductive age, 106 (65.4%) developed CVT during oral contraceptive use, pregnancy (1.2%), or puerperium (8.0%). The VTE recurrence rate was 1.6 cases per 100 patients/year considering all participant centers. Among the recurrent VTE, seven (53.8%) were related to provoked events. The incidence of recurrent VTE was higher in males (4.6; 95% confidence interval [CI], 1.2-11.7 cases per 100 patients/year) than in females (1.2; CI, 0.6-2.4 cases per 100 patients/year) and in patients with positive Factor V Leiden (9.2; CI, 1.1-33.1). In a multivariate model, age at the time of first CVT (hazard ratio [HR], 1.1; 95% CI, 1,0-1.1) and presence of prothrombin mutation G20210A (HR, 4.5; 95% CI, 1.4-14.7) were associated with increased VTE recurrence. **Conclusion:** This study confirmed that the recurrence rate of VTE after a first CVT event is low. Age and prothrombin mutation G20210A were independent risk factors associated with VTE recurrence.

281. ATIVAÇÃO ENDOTELIAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM DOENÇA RENAL CRÔNICA

Silva RMM[a], Sousa LPN[a], Loures CMG[a], Silva ACSE[b], Carvalho MG[a], Dusse LMS[a]

[a] *Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: Pacientes pediátricos com doença renal crônica (DRC) possuem uma baixa expectativa de vida devido às morbidades associadas à doença, incluindo risco cardiovascular.[1] O estado inflamatório constante e de baixo grau na DRC pode levar à hipercoagulabilidade, e a exacerbação da resposta inflamatória já foi observada nas crianças com DRC.[2,3] A disfunção endotelial é o primeiro passo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e, junto com o processo inflamatório, apresenta grande relevância, com prognóstico desfavorável para o risco cardiovascular.[4,5] O endotélio ativado sintetiza moduladores inflamatórios, incluindo as moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1), celular vascular-1 (VCAM-1), E-selectina e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), contribuindo para a mitogênese e angiogênese.[6] Os níveis plasmáticos dessas moléculas podem representar marcadores da relação entre ativação endotelial, inflamação e coagulação.[7] **Objetivo:** Investigar a função endotelial em pacientes pediátricos com DRC pela determinação dos níveis plasmáticos de VCAM-1, ICAM-1, E-selectina e VEGF e comparar com um grupo de crianças saudáveis. **Material e métodos:** Foram realizadas determinações plasmáticas de ICAM-1, VCAM-1, VEGF e E-Selectina por ELISA. O estudo incluiu 80 participantes pediátricos (menores de 18 anos), sendo 49 com DRC em tratamento conservativo e pré-dialítico e 31 saudáveis (grupo-controle), compatíveis em idade e gênero com os pacientes. **Resultados:** ICAM-1, VCAM-1, VEGF e E-Selectina apresentaram-se significativamente mais elevados na DRC em relação aos indivíduos saudáveis ($p < 0,05$), indicando uma maior ativação endotelial nos pacientes. Os parâmetros apresentaram uma correlação negativa (teste de Spearman) com o ritmo de filtração glomerular para os pacientes. **Discussão:** Na DRC, a disfunção endotelial pode ser resultado do estresse oxidativo, da inflamação crônica, da produção de espécies reativas de oxigênio e das toxinas urêmicas.[6] Nas lesões ateroscleróticas, ICAM-1, VCAM-1 e E-selectina são reguladas para mediar a infiltração de macrófagos. Os níveis de VCAM-1 e ICAM-1 são preditores independentes de mortalidade nos pacientes com DRC, com o prognóstico de risco cardiovascular independentes da função renal.[7] A elevação do VEGF sugere a participação em um processo aterosclerótico característico das complicações cardiovasculares dos pacientes com DRC.[8] **Conclusão:** Os resultados deste estudo sugerem maior ativação endotelial nas crianças com DRC em relação às saudáveis. Quanto maior o grau de lesão renal, maiores foram os níveis dos marcadores de ativação endotelial. Pode-se inferir que essa ativação endotelial encontrada predispõe à um estado de hipercoagulabilidade e risco cardiovascular nesses pacientes.

Referências:

1. Eddy AA. Serine proteases, inhibitors and receptors in renal fibrosis. Thromb Haemost. 2009;101(4):656-64.
2. Adams MJ, Irish AB, Watts GF, Oostryck R, Dogra GK. Hypercoagulability in chronic kidney disease is associated with coagulation activation but not endothelial function. Thromb Res. 2008;123(2):374-80.
3. Vianna HR, Soares CM, Silveira KD, Elmiro GS, Mendes PM, de Sousa Tavares M, et al. Cytokines in chronic kidney disease: potential link of

MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases. Pediatr Nephrol. 2013;28(3):463-9.
4. Santoro D, Bellinghieri G, Conti G, Pazzano D, Satta E, Costantino G, et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. J Ren Nutr. 2010;20(5 Suppl):S103-8.
5. Pavord S, Myers B. Bleeding and thrombotic complications of kidney disease. Blood Rev. 2011;25(6):271-8.
6. Stenvinkel P, Lindholm B, Heimbürger M, Heimbürger O. Elevated serum levels of soluble adhesion molecules predict death in pre-dialysis patients: association with malnutrition, inflammation, and cardiovascular disease. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(10):1624-30.
7. Connolly GM, Cunningham R, McNamee PT, Young IS, Maxwell AP. Elevated soluble cellular adhesion molecules are associated with increased mortality in a prospective cohort of renal transplant recipients. BMC Nephrol. 2011;12:23.
8. Pawlak K, Ulazka B, Mysliwiec M, Pawlak D. Vascular endothelial growth factor and uPA/suPAR system in early and advanced chronic kidney disease patients: a new link between angiogenesis and hyperfibrinolysis? Transl Res. 2012;160(5):346-54.

282. ASSESSMENT OF THE RISK FACTORS FOR THROMBOSIS IN PATIENTS WITH CANCER - RESEARCH PROJECT OF THE FEDERAL UNIVERSITY OF MINAS GERAIS

Casas PHFDCL, Quemelli RP, Ribeiro DD

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Background: Venous thromboembolism (VTE) is a possible and frequent complication in patients with cancer, representing an important cause of morbidity and mortality; moreover, idiopathic events may be considered as an epiphenomenon of a hidden tumor. VTE is the main direct cause of death in patients with cancer, and pulmonary embolism (PE) is three times more frequent in these patients when compared with those without cancer. **Aims**: To evaluate the clinical and laboratory risk factors for venous thromboembolism in patients with cancer. The predictive value for VTE of D-dimer testing, factor VIII, microparticles, thromboelastometry and thrombin generation test at the pre-treatment period was assessed, as well as the importance of family history, age, and other acquired factors. **Methods**: Patients to be included in the study will have solid tumors; have received their diagnosis but have received any treatment, and be admitted to the hospital outpatient unit. From these patients, demographic data will be collected in a standardized questionnaire, tests to research for the most common thrombophilic disorders will be applied, and Khorana Risk Factors will be calculated. All patients will be instructed to seek emergency care if there is clinical suspicion of thrombosis; if confirmed with image tests, anticoagulation will be initiated, in the acute setting with low molecular weight heparin (LMWH) or rivaroxaban, and followed with LMWH or vitamin K antagonists. These patients will be monitored during six months for recurrence of thrombosis and bleeding. **Results**: This project is currently under initial steps. Assuming that the incidence of VTE in low-risk population is approximately 0.8% and, in high-risk population, 7.1% (according to Khorana score), an alpha error of 0.05 and a power of 80%, the minimum sample size in each group will be 147 patients. **Conclusions**: This project will try to validate the Khorona Score in this institution.

283. FREQUENCY OF P475S POLYMORPHISM IN ADAMTS-13 GENE IN A BRAZILIAN POPULATION: A PRELIMINARY REPORT

Giacomo GD[a], Soares RPS[b], Valadares DF[a], Chaves DSC[b], Funari MFA[a], Nishi MY[a], Bydlowski SP[a]

[a] *Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*

Background: The multi-domain metalloprotease ADAMTS-13 (a desintegrin and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats) is a metalloprotease that cleaves ultra-large von Willebrand factor (ULVWF) multimers into small peptides circulating in the blood. Deficiency of ADAMTS-13 activity might result in abnormal accumulation of plasma ULVWF multimers, contributing to thrombosis in microcirculation. This fact is associated with a number of diseases, including thrombotic thrombocytopenic purpura, cardiovascular disease and inflammation. Recently, a proline (Pro) to serine (Ser) polymorphism in codon 475 of the ADAMTS-13 gene has been identified. This Pro475Ser polymorphism is caused by a c.1423C>T substitution in exon 12. This polymorphism is described to be associated with a decrease in ADAMTS-13 activity up to 70% *in vivo*. Effects of ADAMTS-13 genetic variation in several diseases are unclear. In fact, relatively few studies have focused on polymorphisms of ADAMTS-13. **Aim:** To assess the frequency of the P475S polymorphism in a Brazilian population of Caucasians and Japanese descendants. **Subjects and methods:** This was a cross-sectional study in 141 healthy subjects (51 males, 90 females; age: 14 to 84 years), blood donors at the Fundação Pró Sangue Hemocentro de São Paulo. Genomic DNA was isolated from venous blood by standard methods and stored at 4°C. Genotyping for the P475S single nucleotide polymorphism (SNP) was determined by size-analysis of polymerase chain reaction products, followed by digestion with RsaI and separation on a 2% agarose gel. Healthy subjects were divided according to the presence of the allelic variant. Data are presented as mean ± SD for continuous variables and as frequencies for categorical variables. Differences in baseline characteristics between groups were analyzed using Student's *t*-test for continuous variables and the chi-squared test for categorical variables. **Results:** It was observed that only 15 out of 141 individuals were heterozygous for the P475S mutation. Homozygosis was not observed. Allele frequency of this mutation was 25.42% in Japanese descents and 0% in Caucasian subjects. Statistical analysis showed a significant difference between Caucasian and Japanese descendants ($p < 0.0001$; 95% CI: 2.2-3.6%). **Conclusions:** These preliminary results indicate that frequency of c.1423C>T SNP in ADAMTS-13 is significantly lower in the Caucasians population. Further studies are required to determine the association of the mutation present in heterozygous or homozygous form with the levels of ADAMTS-13 activity and thrombotic risk.

284. ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE (ENOS/NOS3) INTRON 4 POLYMORPHISM IN CASES OF ANEURYSM AND HEMORRHAGIC STROKE IN BRAZIL

Cardoso LCA[a], Borges FSA[a], Pereira IS[a], Kogawa EM[b], Ferreira LB[c], Freire DO[d], Silva ICR[a]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil*
[b] *Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brazil*
[c] *Centro Universitário de Brasília (UniCEUB), Brasília, DF, Brazil*
[d] *Faculdade LS, Brasília, DF, Brazil*

Objectives: The aim of this study was to verify, in a Brazilian population, the association between NOS3 intron 4 gene polymorphism and the risk of developing hemorrhagic stroke (HS) or intracranial aneurysm. **Materials and methods**: The study included 92 cases, 39 with aneurysm and 53 with HS, and 92 healthy controls. For the final formation of the groups, the controls were age- and sex-paired to cases. NOS3 4a/b polymorphism was detected by PCR flanking the 27 bp repeat in intron 4 of the gene. The PCR products were electrophoresed on a 3% agarose gel. In the presence of eNOS a allele, a fragment with 393 bp was produced, while the eNOS b allele produced a fragment with 420 bp. An informed consent was obtained for each participant, and the study was approved by the Ethical Committee of FEPECS-DF. Demographic and clinical characteristics were compared by using the chi-squared and Fisher exact tests according to the presence of each eNOS 4a/b genotype. The significance level adopted was 5% ($p < 0.05$). All data analysis was performed in SPSS 22.0. **Results**: The frequency of minor allele of eNOS was higher in the case group (24.5%) than in the control group (17.4%). However, the difference did not reach statistical significance ($p = 0.095$). Also, no significant difference was found between HS and aneurysm related to the controls regarding the distribution of eNOS 4a/b genotypes ($p = 0.255$). The presence of the b/b genotype was not associated with systemic arterial hypertension ($p = 0.877$) or diabetes ($p = 0.369$) in the case group. Furthermore, the b/b genotype in case group was not related a good/poor prognosis based on the Rankin Scale ($p = 0.676$). **Discussion**: A Danish case-control study found that the b/b genotype of the intron-4 27-bp VNTR polymorphism was associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and that the univariate association was driven by an interaction with sex: the b/b genotype was much more prevalent among male patients than among female patients. Conversely, the intron 4b/b genotype was shown as an important genetic risk factor for early-onset ischemic stroke in the Chinese population. On the contrary, according to some Chinese and Indian studies, the 4a allele was found to be a risk

factor for stroke. A Turkish study found no relevance between intron 4 VNTR polymorphism and ischemic stroke risk. However, there have been no previous studies examining this gene in the Brazilian population with aneurysm and hemorrhagic stroke (HS). **Conclusion**: The results indicate that the polymorphism NOS3 intron 4 is not a risk factor for predisposition of aneurysm and HS in Brazilian population.

285. PREVALÊNCIA DE EMBOLIA E TROMBOSE ARTERIAIS NO PIAUÍ E SEU CUSTO EM SAÚDE NOS ANOS DE 2008 A 2015

Araújo NRA, Melo BCO, Silva AVME, Moraes DM, Barros LAA

Universidade Estadual do Maranhão (UEMA), São Luís, MA, Brasil

Objetivo: Traçar o perfil epidemiológico dos casos de embolismo e trombose arteriais no estado do Piauí entre os anos de 2008 a 2015 e analisar suas consequências socioeconômicas. **Material e métodos:** Pesquisa de abordagem quantitativa observacional do tipo transversal, baseada em dados estatísticos fornecidos pelo DATASUS. **Resultados e discussão:** Durante o período de janeiro de 2008 a dezembro de 2015, notificou-se 2.937 internações em decorrência de embolia e tromboses arteriais, com um pico nos anos de 2014 e 2015. O município que mais se destacou foi Teresina, com 93,19% das internações. Desses valores, observou-se uma maior prevalência em pessoas do sexo masculino (54%), de cor parda (20%) e com idade entre 70 e 79 anos (28%). Quanto aos custos em saúde, o valor total gasto com essas complicações no período destacado foi de R$ 3.731.907,66 e o valor médio pago por internação hospitalar foi de R$ 1.270,65. Registrou-se 26.759 dias de permanência hospitalar, com uma média de 9,1, além de 298 óbitos, com uma taxa de mortalidade de 10,15%. **Conclusão:** Na embolia e trombose arteriais no estado do Piauí, no período de 2008 a 2015, o gênero mais afetado é o masculino, de 70 a 79 anos de idade, de cor parda. As consequências socioeconômicas foram, além do prejuízo à qualidade de vida da população, o alto ônus gerado ao governo pela quantidade de internações registradas no período, quantidade de óbitos e taxa de mortalidade acima da média nacional. Dessa forma, observou-se que, apesar da embolia e tromboses arteriais terem menor incidência quando comparadas às venosas, essas morbidades proporcionam graves danos tanto ao indivíduo afetado quanto ao serviço público de sáude, sendo, portanto, bastante salutar o aprofundamento de estudos que englobem esses aspectos.

286. COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DA DETERMINAÇÃO DO DÍMERO D POR TRÊS ENSAIOS IMUNOTURBIDIMÉTRICOS DISTINTOS COM A METODOLOGIA ELISA

Pintão MCT, Gouvea CP, Martins ECS, Oliveira PD

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução e métodos: Diversas condições não relacionadas à trombose (gestação, idosos, pacientes oncológicos) cursam com elevação dos dímeros D, fazendo com que a sua determinação tenha baixo valor preditivo positivo e consequente dificuldade de aplicação clínica. Em outras situações, valores elevados resultam da interferência de anticorpos anti-animais (anti-HAMA) na metodologia empregada. Esses anticorpos podem resultar da exposição a antígenos definidos (agentes terapêuticos), embora em muitas circunstâncias a etiologia permaneça obscura. Entre os métodos disponíveis para a determinação dos dímeros D destacam-se a aglutinação pelo látex (imunoturbidimétricos), aglutinação em sangue total e ELISA. Os métodos de aglutinação são os mais utilizados pela rapidez de execução, embora os resultados falso-positivos sejam frequentes. Para este estudo, foram selecionadas 37 amostras provenientes da rotina laboratorial e cuja determinação do dímero D demonstrasse valores elevados ou próximos ao limite de normalidade, por meio da metodologia vigente (Liatest D Dimero STAGO). Posteriormente, foram preparadas e segregadas 4 alíquotas de cada uma destas amostras e armazenadas à -70°C para as determinações futuras por meio das metodologias Dimero plus STAGO; D Dimer HS 500 WERFEN e D Dimer Exclusion II BIOMERIEX. Todos os equipamentos foram recalibrados antes da execução dos testes e o descongelamento das amostras foi feito à 37 ± 1° C por 20 minutos. Após o descongelamento, as alíquotas foram centrifugadas e as análises realizadas simultaneamente. Os resultados foram analisados por meio dos programas estatísticos SPSS e EP Evaluator. **Resultado e discussão:** O valor de referência da normalidade para todos os testes é de 500 ng/mL. Das 37 amostras avaliadas, 89% apresentaram valores superiores a 500 pelo método padrão (LIATEST), sendo que, destas, 81% apresentavam valores elevados pelo método DIM PLUS, 84% pelo método D Dimer HS 500 WERFEN e apenas 73% apresentaram valores acima de 500 pelo método ELISA. Cabe apontar que, para o ensaio Liatest D Dimer® STAGO, o maior índice de erro (19,5%) ocorreu na concentração de 498 ng/mL FEU, valor muito próximo ao de decisão clínica. Os demais ensaios demonstraram maiores índices de erro nas concentrações de 208 ng/mL FEU (13,6%) para o ensaio Dimer Plus® STAGO e 367 ng/mL FEU (3,04%) para o ensaio D Dimer HS 500® WERFEN. Embora a determinação do Dímero D seja utilizada em diversas situações clínicas, os ensaios estão validados para a exclusão do tromboembolismo venoso e monitorização da CIVD. Discrepâncias observadas entre as metodologias disponíveis decorrem dos anticorpos monoclonais utilizados, diferentes níveis de calibração e variações populacionais. **Conclusão:** Apesar das limitações deste estudo (pequeno número de amostras, falta de dados clínicos e a não detecção dos possíveis interferentes), fica claro que a interpretação dos resultados elevados deve ser correlacionada com os dados clínicos do paciente sempre que possível. O ensaio Dimer HS 500® WERFEN demonstrou melhor correlação com o teste ELISA padrão-ouro. Ressalta-se, entretanto, que cada laboratório deve estabelecer suas próprias políticas e procedimentos para avaliar a possibilidade de que um resultado elevado de dímeros D seja decorrente da interferência de anticorpos e estabeleça um protocolo de confirmação dos resultados alterados.

287. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA ADAMTS13 EM PACIENTES COM DOENÇA FALCIFORME UTILIZANDO OU NÃO HIDROXIUREIA

Barbosa AR[a], Dias JS[a], Oliveira MM[b], Pinheiro MB[a], Ferreira LGR[a], Renó CO[a], Santos HL[a], Rios DRA[a]

[a] *Universidade Federal de São João Del Rei (UFSJ), Divinópolis, MG, Brasil*
[b] *Hemocentro de Divinópolis, Fundação Centro de Hematologia e Hemoterapia de Minas Gerais (HEMOMINAS), Divinópolis, MG, Brasil*

Introdução: Os pacientes com doença falciforme (DF) apresentam alta prevalência de complicações trombóticas, resultantes da deformabilidade e propriedade adesiva anormal dos eritrócitos, proliferação da camada íntima dos vasos sanguíneos e ativação crônica da coagulação. A hidroxiureia (HU) é um dos principais medicamentos utilizados no manejo da DF e deve ser prescrita de acordo com os critérios preconizados pelo Ministério da Saúde (Portaria SAS/MS nº 55, 29/01/2010). Marcadores de ativação endotelial, como o fator von Willebrand (FvW), são elevados nesses pacientes. Com isso, níveis elevados da enzima ADAMTS13 podem ser necessários, a fim de evitar aumento anormal dos grandes multímeros do FvW. **Objetivo:** Avaliar a atividade plasmática da ADAMTS13 em pacientes com DF utilizando ou não HU e com indicação ou não de uso da mesma. **Métodos:** Foram analisados 39 pacientes com DF acompanhados pelo Hemonúcleo Regional de Divinópolis, com idade superior a 12 anos. Os pacientes foram incluídos em 3 grupos: I (n = 15): pacientes que usam HU; II (n = 9): não usam HU, mas têm indicação de uso; e III (n = 15): não usam e não têm indicação de uso de HU. A atividade da ADAMTS13 foi analisada pelo kit *Actifluor ADAMTS13 Activity*. Foi utilizado o programa estatístico SigmaStat versão 2.03. **Resultados:** A atividade plasmática da ADAMTS13 foi de 59% (48-77,0), 58% (46-66) e 46% (36-62) para os grupos I, II e III, respectivamente, não havendo diferença significativa entre eles (p = 0,128). A idade média dos pacientes foi de 29,9 ± 10,4 anos, a maioria dos pacientes era do sexo masculino (51,3%) e tinha aproximadamente 15 anos de acompanhamento no Hemonúcleo. Idade, sexo e tempo de acompanhamento não foram significativamente diferentes quando comparados os 3 grupos (p = 0,127; p = 0,896 e p = 0,831, respectivamente). A maioria dos pacientes dos 3 grupos apresentou diagnóstico de anemia falciforme/SS (I: 80%, II: 100% e III: 67%). Os grupos I e III apresentaram 2 (13,3%) e 3 (20%) pacientes com hemoglobinopatia SC e 1 (6,7%) e 2 (13%) com Sβ-talassemia, respectivamente (p = 0,422). **Discussão:** A atividade plasmática da ADAMTS13 não foi diferente entre os grupos, sugerindo que a HU não interfere na atividade dessa enzima. Os pacientes que não utilizam HU foram analisados em dois grupos distintos (grupos II e III), visto que alguns deles têm indicação para usar HU de acordo com as diretrizes vigentes e não utilizam devido à impossibilidade de manter acompanhamento clínico regular. Dessa forma, estes pacientes apresentam uma condição clínica pior que aqueles que não têm indicação de uso. Apesar de não ter havido diferença entre os grupos, os valores estão

abaixo do esperado descrito na bula do kit (87,6 ± 17,7%) e do intervalo de referência obtido através da análise de 17 indivíduos saudáveis (62,6 ± 16,5%), sugerindo que os pacientes com DF têm uma menor atividade da ADAMTS13, corroborando para o estado de hipercoagulabilidade. **Conclusão:** A HU parece não interferir na atividade plasmática da ADAMTS13 e não difere entre aqueles que têm ou não indicação de uso da mesma, apesar de ser conhecido que este medicamento pode melhorar a condição clínica do paciente. No entanto, são necessários outros estudos que avaliem os níveis plasmáticos de ADAMST13 (antígeno) e de FvW para melhor entendimento sobre a ativação endotelial na DF e o uso de HU. **Agradecimentos:** FAPEMIG e CNPq.

288. A INFLAMAÇÃO E A COAGULAÇÃO EM PACIENTES COM RESPOSTA TROMBÓTICA PRIMÁRIA NA SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDE

Tobaldini LQ, Arantes FT, Brito IR, Mazetto BM, Saraiva SS, Collela MP, Paula EV, Appenzeller S, Annichino-Bizzachi J, Orsi FA

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A síndrome antifosfolípide primária (SAF) vem sendo descrita como uma doença que tem um potencial inflamatório, o que levaria à ocorrência de tromboses. Entretanto, a exacerbação do processo inflamatório é controverso na SAF, uma vez que estudos mostraram resultados discrepantes em relação à quantidade de citocinas inflamatórias circulantes, como TNF-α e PCR, nos pacientes. **Objetivo:** Analisar o perfil pró-inflamatório dos pacientes de SAF primária, comparando-os com SAF secundária, TVP e controles saudáveis, correlacionando com atividade pró-trombótica. **Método:** FT, IL-6, IL-8, TNF-α, ADAMTS13 e Fator de von Willebrand foram quantificados por meio de kit comercial ELISA. PCR foi quantificado através de Kit para BN ProSpec®. Dados clínicos e laboratoriais foram coletados por meio de dados médicos e entrevista com os participantes do estudo. **Resultados:** Foram incluídos 173 pacientes, dos quais 71 tiveram SAF primária, 44 tiveram SAF secundária e 58 tiveram TVP espontânea. Do total, 143 pacientes eram mulheres, 57 eram homens, a mediana de idadefoi de 41 anos (IQ 29-51). Também foram incluídos 198 controles saudáveis, dos quais 140 eram mulheres e 58 eram homens. A mediana de idade dos controles é 42 anos (IQ 30-52). Houve aumento semelhante dos níveis séricos dos marcadores inflamatórios TNF-α, PCR e IL-6 nos três grupos de doença trombótica (TEV sem aPL, PAPS e SAPS) em relação aos controles. Os níveis de IL-8 estavam aumentados apenas nos pacientes com SAPS. O risco relativo (RR) para elevação dos valores de TNF-α foi 11,9 para TEV; 4,4 para PAPS; e seis para SAPS ($p < 0,001$); o RR para elevação dos valores de 1,9 para TEV, 3,5 para PAPS e 3,8 para SAPS ($p < 0,05$); o RR para elevação dos níveis de IL-6 foram 5,8 para TEV, 3,4 para PAPS, 4,1 para SAPS ($p < 0,001$). Dentre os marcadores de coagulação, o desequilíbrio entre níveis de FVW e ADAMTS13 também foram semelhantes entre os grupos, sendo que níveis elevados de FVW foram observados nos pacientes com TEV (RR = 1,015; 95% CI = 1,008-1,023), PAPS 1,008; 95% CI = 1,002-1,015) e SAPS (RR = 1,010; 95% CI = 1,003-1,018). Entretanto, a tendência a níveis elevados de FT solúvel foi observada apenas no pacientes com PAPS (RR = 1,008; 95% CI = 1,004-1,012) e SAPS (RR = 1,011; 95% CI = 1,007-1,015).Valores de sFT nos pacientes com TEV foram semelhantes aos controles. O ajuste para fatores de confusão (idade, sexo, IMC) não influenciou as estimativas de risco. **Conclusão:** Observamos um perfil inflamatório elevado nos pacientes com SAF primária em relação aos controles, porém semelhante ao observado nos pacientes com TVP espontânea e SAF secundária, sugerindo que a inflamação na SAF possa não ser distinta da observada nas demais patologias trombóticas não imunes. O perfil pró-coagulante detectado pela presença de sFT na SAF mostrou-se elevado em relação às tromboses não imunes, o que pode sugerir que a hipercoagulabilidade na SAF primária ocorra por fatores além dos relacionados à atividade inflamatória.

289. CLINICAL IMPACT OF TRIPLE POSITIVITY OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN THROMBOTIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

Saraiva SS, Fonseca BMM, Talge F, Brito IR, Quinteiro L, Colella MP, Annichino-Bizzacchi JM, Paula EV, Appenzeller S, Orsi FLA

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Aim: Antiphospholipid syndrome (APS) is a pro-thrombotic autoimmune disease that affects different vascular beds with potential risk for recurrence. The diagnosis of this clinical condition includes, in addition to the thrombotic event, the persistent presence in high titles of antiphospholid antibodies (aPL) – lupus anticoagulant (LAC), anti-cardiolipin (aCL), and anti-b2-glycoprotein I (aB2GP1). The triple positivity (TP) of antiphospholipid antibodies is a suggested marker of an increased disease severity. However, the clinical impact of TP in thrombotic APS (tAPS) is controversial, because case-control studies comparing TP with other aPL profiles are lacking. The aim of this study was to evaluate the impact of the TP in the clinical presentation and clinical course of patients with tAPS, comparing TP with other aPL profiles. **Methods:** This cohort included 128 patients followed in the Hemostasis Unit of Hematology and Hemotherapy Center at Unicamp, Campinas, Brazil. Two patients did not present the complete antibodies evaluation and were excluded from the study. Thirty-two patients (25%) presented TP, 27 patients (21%) presented double positivity (LAC+β2GP1 = 15; LAC + aCL= 4, β2GP1 + aCL= 8) and 67 patients (52%) presented single positivity (LAC = 54, aCL = 1, B2GP1= 12). For the purpose of the study, patients with double and single positivity were grouped as non-TP, to compare with TP. **Results**: Regarding the clinical presentation of the disease, it was observed that the age at diagnosis, site of the first thrombosis (arterial vs. venous), prevalence of smoking (15.4% vs. 28.6%, p = 0.2), hypertension (31.2% *vs.* 35.4%, p = 0.83), dyslipidemia (31.2% vs. 42.7%, p = 0.31), obesity (25% *vs.* 28.9%, p = 0.81), diabetes (3.1% vs. 10.4%, p = 0.28), and pregnancy morbidity (70% vs. 57.1%, p = 0.4) were statistically similar between TP and non-TP, respectively. The prevalence of thrombosis recurrence (34% vs. 33%, p = 1) and the number of thrombotic episodes (median = 1 episode, IQ = 1-2; for both groups) were also similar between groups. It could also be observed that patients with TP were mainly female (30.2% vs. 9.4%, p = 0.01), had higher prevalence of systemic autoimmune disease (50% *vs.* 33.3%, p = 0.09), positive ANA test (68.2% vs. 45.3 %, p = 0.02), and complement C3 consumption (median = 1.03 vs. 1.19, p = 0.01) when compared with patients with other aPL profiles. **Discussion**: In this cohort, the clinical presentation of tAPS was not influenced by the presence of TP antibody profile. This finding is distinct from that described in other cohorts; however, previous studies have not compared clinical outcomes among distinct aPL profiles. Thus, it was not possible to validate TP as a prognostic marker in this cohort, which may be explained either by clinical particularities of the cohort or by interlaboratorial variations in aPL assays. However, there was a higher prevalence of systemic autoimmune disease in the TP group, as previously shown by other authors. **Conclusion**: Thus, it can be concluded that an internal validation of TP as prognostic marker should be warranted before its consideration for stratifying high-risk tAPS patients.

290. INCREASED INFLAMMATORY PROPERTIES OF NEUTROPHILS IN PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM AND THE EFFECT OF SIMVASTATIN ON ABROGATING INFLAMED NEUTROPHILS ADHESIVENESS

Zapponi KCS, Orsi FAL, Brito IR, Junior JLRC, Romano AVC, Montalvão SAL, Penteado CFF, Paula EV, Sckayer LFB, Annicchino-Bizzacchi JM

Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Animal models and clinical studies in acute venous thromboembolism (VTE) have explored the participation of neutrophils (NP) in the pathophysiology of VTE. However, VTE has been associated with a chronic inflammatory condition, and it remains unclear whether the activation of NP is persistent after the acute phase of the disease. Furthermore, there are clinical evidences supporting that simvastatin (ST) may prevent VTE, since the drug has pleiotropic anti-inflammatory effects. The aim of this study was to evaluate the occurrence of NP activation in VTE patients compared to healthy controls and determine the effect of ST in adhesive properties of the NP. NP activation was determined by the expression of activated adhesive molecules (LFA-1/CD11a and MAC-1/CD11b) and reactive oxygen species (ROS) generation, detected by flow cytometry. Chemotaxis assays and serum nucleosome, a marker of NP extracellular traps (NETs), were quantified by optical density (OD). Serum high sensitive CRP (hs-CRP) levels were measured by nephelometry. For CD11a and CD11b expression, cells were evaluated under basal conditions and after TNFα inflammatory stimulus, pretreated, or not, with ST. For the migration assays, NP were treated, or not, with IL-8. The results were displayed as mean and ± SD. The study group consisted of 37 VTE patients, the median time since acute VTE occurred was 25 months. Thirty-seven controls, matched with patients ac-

cording to age, gender, and ethnicity, were also included. The mean fluorescence intensity (MFI) of CD11a was higher in VTE patients' NP, both in basal conditions (30.84 ± 6.82 vs. 38.72 ± 22.75, p = 0.04) and after TNFα stimulus (34.09 ± 9.64 vs. 45.65 ± 33.06, p = 0.01). Higher MFI of CD11b was observed in patients' NP, compared with controls, only after TNFα stimulus (149.10 ± 52.74 vs. 200.0 ± 100.5, p = 0.02), and the stimulus was reverted by pre-treatment with ST (200.8 ± 100.50 vs. 174.60 ± 80.63, p = 0.001). The amount of ROS (MFI) was similar in patients and controls. NP from VTE patients also presented increased basal chemotaxis (17.55% ± 9.79 vs. 12.64% ± 4.78, p = 0.02) and IL-8-stimulated chemotaxis (63.48% ± 29.73 vs. 49.88% ± 19.48%, p = 0.06). Serum levels of nucleosomes were similar in patients and controls, however higher levels of circulating nucleosomes were observed in patients with severe post-thrombotic syndrome (PTS), compared to patients with non-severe PTS, without PTS and controls (1.49 ± 0.81 vs. 1.06 ± 0.64 vs. 0.64 ± 0.60 vs. 0.88 ± 0.62, p = 0.04). Furthermore, levels of hs-CRP (mg/dL) were significantly higher in VTE patients (0.59 ± 0.58 vs. 0.17 ± 0.12, p = 0.0004). The authors demonstrated that VTE patients presented patterns of NP activation long after the acute VTE. In particular, the stimulus for NP adhesion and chemotaxis were higher in patients, as detected by the increased activation of adhesive molecules and cell migration. Furthermore, it was observed that ST may abrogate the expression of CD11b in inflamed NP. NP activities associated with ROS and the releases of nucleosomes were not increased in these patients. The results may suggest that an increased NP activation is part of the chronic inflammatory condition associated with VTE and may be downregulated by the effects of ST.

291. NÍVEIS ELEVADOS DE MARCADORES DE DISFUNÇÃO ENDOTELIAL E METALOPROTEINASES DE MATRIZ EM PACIENTES COM SÍNDROME PÓS-TROMBÓTICA GRAVE

Bittar LF, Orsi FLA, Zapponi KCS, Mazetto BM, Paula EV, Annichino-Bizzacchi JM

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introducão: A síndrome pós-trombótica (SPT) é uma complicação comum e crônica da trombose venosa profunda (TVP) de membros inferiores que está presente em 20-50% dos pacientes, e está associada baixa qualidade de vida do paciente. O objetivo do estudo foi avaliar níveis sanguíneos de marcadores coagulométricos, inflamatórios e endoteliais em pacientes com diferentes graus de severidade da SPT. **Metodologia:** Entre janeiro de 2012 e maio de 2015, a partir de 600 pacientes consecutivos com história de TVP foram atendidos no Hemocentro de Campinas, incluídos 31 pacientes com SPT grave. A presença da SPT foi avaliada e classificada pela escala de Villalta. Para cada paciente com SPT grave participante do estudo, também foi incluído um paciente com SPT leve, um paciente sem SPT e um indivíduo controle saudável. Os níveis de FVIII foram avaliados por ensaio coagulométrico, de dímero D por imunoturbidimetria e de proteína C reativa (PCR) por nefelometria. Os níveis séricos de marcadores inflamatórios (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-13, MCP-1, TNF-α, RANTES), endoteliais (endotelina-1, sP-selectina, sE-selectina, sICAM-1, sVCAM-1, trombomodulina) e metaloproteinases de matriz (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-7, MMP-9, MMP-10, MMP-12, MMP-13) foram determinados por análise multiplex. **Resultados:** A idade mediana dos 31 pacientes com SPT grave (8 homens e 23 mulheres) foi de 51 anos (24-70). Não houve diferença significativa de gênero, idade, grupo sanguíneo ABO e do tempo entre o último episódio trombótico e a inclusão no estudo entre os grupos estudados. Os pacientes com TVP apresentaram níveis mais elevados de FVIII e dímero D quando comparados aos controles, mas não houve diferença de acordo com a severidade da SPT. A PCR foi o único marcador inflamatório aumentado no pacientes com TVP quando comparados aos controles (0,33 *vs.* 0,15 mg/dL; p = 0,01) e nos pacientes com SPT grave quando comparados pacientes com SPT leve e ausente (0,40 *vs.* 0,31 e 0,26 mg/dL; respectivamente; p = 0,04). Em relação aos marcadores de disfunção endotelial, nossos resultados mostraram um aumento significativo dos níveis de sICAM-1 e trombomodulina nos pacientes quando comparados aos controles (53,6 *vs.* 45,5 ng/mL, p ≤ 0,001; e 2,16 *vs.*1,81 ng/mL, p = 0,04), mas não houve diferença de acordo com a severidade da SPT. Pacientes com SPT grave apresentaram níveis aumentados de sE-selectina quando comparados aos pacientes sem SPT (74,74 *vs.* 68,71 ng/mL; p = 0,02). Os pacientes com SPT grave apresentaram níveis aumentados de MMP-7 (8,8 *vs.* 7,2 ng/mL; p = 0,04) e MMP-10 (509,3 *vs.* 394,6 pg/mL; p = 0,04) quando comparados aos pacientes sem SPT. Além disso, os pacientes com SPT grave apresentaram níveis diminuídos de MMP-9 (101,5 *vs.* 146,4 ng/mL; p = 0,04) quando comparados aos demais pacientes. **Discussão e conclusão:** Estudos prévios demonstraram que as MMPs têm um papel importante na resolução de trombo venoso, e este processo conduz a alterações na parede da veia. Os nossos resultados são consistentes com esta conclusão, uma vez que observamos o aumento dos níveis séricos de MMPs e marcadores de disfunção endotelial em pacientes com TVP, especialmente naqueles com SPT grave. Podemos especular que as MMPs podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de SPT grave, culminando numa disfunção endotelial crônica do membro afetado.

292. CHARACTERISTICS OF VENOUS THROMBI IN ANIMAL MODELS OF OBESITY, DIABETES AND HYPERTENSION

Santiago-Bassora FD[a], Barnabé A[a], Zapponi KCS[a], Romano AVC[a], Goncalves AESS[b], Saad MJA[b], Diaz JA[c], Paula EV[a], Bizzacchi JMA[a]

[a] *Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT Sangue), Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[c] *Vascular Surgery, Conrad Jobst Vascular Research Laboratories, University of Michigan, Ann Arbor, United States*

Introduction: Deep venous thrombosis (DVT) is defined as a vessel occlusion of the venous system; its pathophysiology is based on the change in blood flow, the vascular wall and or blood elements. Obesity, diabetes, and hypertension are being investigated as risk factors for DVT, since some clinical studies have suggested a correlation between DVT and arterial disease. **Objectives:** To assess the size and components of venous thrombus in animals with risk factors for arterial disease. **Methods:** The study was approved by the ethics committee on research with animals of the Unicamp. Forty-five male Wistar and 15 spontaneous hypertensive rats (SHR) were separated into four groups of 15 animals. The control group (CTL) consisted of Wistar rats fed with standard chow diet; the obese group consisted of Wistar rats fed with a hyperlipidemic diet for eight weeks; the diabetic group consisted of Wistar rats with diabetes induced by streptozotocin and fed with chow diet; and the hypertension group consisted of SHR rats fed chow diet. All groups had DVT-induced stasis at 12 weeks old. After 3 hours, each animal was euthanized and the thrombus was removed. The weight of the thrombus was evaluated. Tissue factor (TF) and the presence of macrophages (M1 and M2) and endothelial cells were evaluated in thrombi using immunohistochemistry (IHC) and Western Blot technique. **Results:** The phenotype of obesity characterized by an increase in body weight was confirmed only in the group fed with hyperlipidemic diet (CTL = 420 g ± 46 g vs. Obese = 557 g ± 62 g vs. Diabetes = 399 ± 104 vs. Hypertension 259 ± 21; p ≤ 0.001). An increase in epididymal fat was observed only in the obese group (CTL = 6.5 ± 2.3 vs. Obese = 10 ± 3.3 vs. Diabetes = 4.9 ± 2.4 vs. Hypertension 2.6 ± 0.3; p ≤ 0.001). Increased blood fast glucose was observed in diabetic group (CTL = 107 ± 19 vs. Obese = 147 ± 12 vs. Diabetes = 442 ± 91 vs. Hypertension 149 ± 30; p ≤ 0.001). There was no difference between thrombus weight between control and experimental groups (CTL = 0.06 ± 0.01 vs. Obese = 0.024 ± 0.08 vs. Diabetes = 0.0073 ± 0.01 vs. Hypertension = 0.031 ± 0.02; p = 0.228). No differences were observed in the presence of macrophages, and endothelial cells were not detected in our samples. Western blot showed lower TF expression in all experimental groups (obese, diabetes, and hypertension) compared to controls (CTL = 31 ± 2 vs. Obese = 14 ± 0.4 vs. Diabetes = 2.1 ± 0.9 vs. Hypertension = 2.5 ± 1; p = 0.002), which was consistent with the qualitative IHC analysis. No additional qualitative differences were observed by IHC regarding P-selectin, macrophages and endothelial cells. **Conclusion**: Obesity, diabetes, and hypertension have been recognized as risk factors for DVT. However, no differences could be observed in thrombus weight and in the presence of endothelial cells and macrophages within the thrombus in the well-established venous stasis rat model in young rats at this time point. The lower expression of TF observed in the present study could be due to differences in the composition of other cellular components of the thrombi, or in the source of TF in these different models. Additional studies are needed to investigate these hypotheses at other time points and older age.

293. ARTIFICIAL NEURAL NETWORK FOR PREDICTION OF VENOUS THROMBOSIS RECURRENCE

Martins TD[a], Romano AVC[b], Júnior RM[b], Bizzacchi JMA[b]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Background: Prediction of venous thrombosis recurrence is still a challenge. Vienna and Dash scores are widely used for this task; however, its results represent only a percentage risk and do not consider several factors that may influence recurrent thrombosis. In this context, artificial neural networks (ANN) could be a powerful tool to relate the clinical and laboratorial parameters with the risk of venous thrombosis recurrence. **Aims:** To obtain an ANN model that calculates whenever a patient may have rethrombosis based in his clinical and laboratorial parameters. **Methods:** Data of 240 patients with a history of deep vein thrombosis (DVT) were included until one year after the thrombotic episode. Forty--four clinical and laboratorial parameters were considered: gender, age, site of thrombosis, pulmonary embolism, proximal or distal lower limb thrombosis, provoked or unprovoked thrombosis, D-dimer, FV Leiden, G20210A prothrombin gene mutation, factor VIII, protein C, protein S, antithrombin, lupus anticoagulant, anticardiolipin, anti β_2-GPI, antiphospholipid syndrome, body mass index, tabagism, hormonal therapy (for women), hemogram (leukocyte, platelet, hemoglobin, erythrocyte, hematocrit, RDW, MPV), HDL and LDL cholesterol, triglycerides, glycemia, creatinine, C-reative protein, diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemia, liver and/or renal failure, cancer, residual venous thrombus on US doppler, sickle-cell disease, and anticoagulant treatment including drug and duration. All these variables were used as ANN inputs. The occurrence (or not) of rethrombosis was used as output in a yes/no (1/-1) form. The data were randomly divided into training (60 %), test (15 %), and validation (15 %) data. ANNs with one and two hidden layers were tested. The number of neurons varied from 5 to 35 at the first hidden layer and from 5 to 20 at the second hidden layer. ANNs were trained using the Powell method, minimizing the sum of quadratic errors between the calculated and the experimental response. **Results:** The ANN that gave the best result contained 44 neurons in the input layer, 5 neurons in the intermediate layer, and 1 neuron in the output layer. The correlation between the calculated and the experimental outputs was shown to be very high. The overall model correlation was 0.97. The absolute error between the experimental and the calculated value is very low, and are very near to zero in most cases. The mean average deviation obtained was 2.5%. **Conclusions:** The present results suggest that using a set of clinical and laboratorial data to construct an ANN model could be an efficient tool to predict the recurrence of venous thrombosis. This finding must be repeated in the same group of study including a higher number of patients, and be validated in other populations to be used in clinical practice. The authors also intend to select the variables that could be related to recurrence of venous episode.

HEMATOPOESE E CÉLULAS-TRONCO

294. LL-37 BOOSTS IMMUNOSUPPRESSIVE FUNCTION OF MESENCHYMAL STROMAL CELLS

Bravo MO[a], Sangiorgi BB[b], Schiavinato JLDS[b], Carvalho JL[c], Covas DT[b], Panepucci RA[b], Neves FAR[a], Franco OL[c], Pereira RW[c], Araujo FS[a]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil*
[b] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[c] *Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brazil*

Although promising for graft-versus-host disease (GvHD) treatment, MSC treatment still faces important challenges. For instance, it is important to increase MSC migratory capacity as well as potentialize immune response suppression. For GvHD management, preventing opportunistic infections is also a valuable strategy, since immunocompromised patients are easy targets for infections. LL-37 is a host defense peptide (HDPs) that has been deeply investigated due to its immunomodulatory function. In this scenario, the combination of MSC and LL37 may result in a robust combination to be clinically used. In the present study, the authors investigated the effects of LL-37 on the proliferation, migration, and immunosuppressive potential of human placenta-derived MSCs (pMSCs). LL-37 had no detrimental effects over MSC proliferation and viability, as assessed by MTT assay. Moreover, the peptide promoted increased migratory behavior of pMSCs ($p = 0.009$) and enhanced their immunomodulatory function over activated human T-cells ($p = 0.007$). Strikingly, using flow cytometry, it was demonstrated that LL-37 treatment leads to increased TLR-3 levels ($p = 0.04$), which polarizes MSCs to an anti-inflammatory phenotype. Furthermore, the treatment of MSCs with LL-37 increased the expression of factors classically related to immunosuppression, namely IDO ($p = 0.004$), IL-10 ($p = 0.008$), TGF-β ($p = 0.02$), IL-6 ($p = 0.007$), and IL-1β ($p = 0.03$), as determined by real time PCR. These results may also be of great relevance and open the possibility for new a therapeutic strategy for a highly efficient MSCs-based therapy. More interestingly, in addition to boosting the immunosuppressive and migratory potential of pMSC, LL-37 will offer protection against opportunist microorganisms, ensuring the maintenance of MSCs in their highest anti-inflammatory state.

295. PLAQUETOPENIA SEVERA COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE PACIENTE PORTADORA DE LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E SÍNDROME DO ANTICORPO ANTIFOSFOLÍPIDE – RELATO DE CASO

Inácio MVS, Pimenta BB, Ishioka HK, Cavalari NT, Arruda ACG, Mashima DA

Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

Introdução: As doenças autoimunes são importantes causas de plaquetopenia, que é responsável por grande número de atendimentos em centros de referência em Hematologia. As trombocitopenias decorrem, principalmente, da diminuição da produção ou do aumento da destruição de plauquetas. As causas do último grupo podem ser divididas em imunológicas e não imunológicas. Púrpura trombocitopênica imunológica (PTI), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAAF) são diagnósticos diferenciais das causas imunológicas. **Objetivos:** Relatar um caso de diagnóstico combinado de SAAF e LES associado à plaquetopenia grave em paciente assistida pelo Hospital Universitário da Região Norte do Paraná (HURNP), em Londrina (PR). **Metodologia:** Análise de prontuários e revisão bibliográfica. **Resultados e relato:** F.A.C., 34 anos, sexo feminino, em acompanhamento de familiar em consulta com hematologista no HURNP relatou que apresentava alterações em exame laboratorial. Foi solicitado hemograma da paciente, que evidenciou a presença de plaquetopenia. A partir disso, iniciou-se investigação do caso, cuja primeira hipótese diagnóstica foi de PTI. Após realizada uma nova anamnese, verificou-se que a paciente apresentava episódio anterior de trombose venosa profunda (TVP) durante gestação e queixa de poliartralgia. A paciente, durante a investigação, relatou também apresentar equimoses e petéquias, principalmente nos membros, associadas à febre diária (37,9°C-38,1°C), alopécia e episódio prévio de cianose perioral e em dígitos. Ao exame físico, presença de equimoses em resolução em membros, petéquias no tronco e manobra de Patrick positiva. Os exames laboratoriais apresentaram plaquetas de 23 mil/mm^3; anti-DNAds 1:320; anti-La 33,9; anti-Ro 68,9; anticardiolipina IgM (41,5) e IgG (32,8) positivos; FAN 1:1280 padrão nuclear pontilhado fino denso. **Discussão:** A presença dos anticorpos antifosfolipídes em pacientes lúpicos é conhecida, pois existe uma correlação de 20-50% entre ambas. Além disso, a trombocitopenia está presente em 20% dos pacientes com SAAF e este número aumenta para 40% quando há associação dessa com o LES. A plaquetopenia da SAAF, geralmente, é moderada (100-150 mil/mm^3), o que contrasta com o caso estudado, visto que a alteração encontrada revelou valores abaixo de 50 mil/ mm^3 plaquetas. A trombocitopenia severa da paciente levou incialmente à hipótese diagnóstica de PTI, excluída após confirmação dos diagnósticos de SAAF e LES. A SAAF foi diagnosticada a partir da presença dos anticorpos antifosfolípides e história pregressa de TVP. O LES, por sua vez, foi confirmado pelos achados de plaquetopenia, positividade do FAN, anticorpos antifosfolípides e anti-DNAds, além dos critérios clínicos como alopecia e artralgias. No caso relatado, foi instituído tratamento com prednisona, hidroxicloroquina e metotrexate. A paciente segue em acompanhamento no ambulatório de Reumatologia no HURNP. **Conclusão:** Relato de caso de paciente com LES e SAAF diagnosticados por acaso em paciente com plaquetopenia severa e eventos que, isoladamente, não foram valorizados anteriormente.

296. TETRAPLEGIA FLÁCIDA ARREFLEXA ASCENDENTE SECUNDÁRIA À PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA: RELATO DE CASO

Inácio MVS, Rosanelli M, Gomes MS, Arruda ACG, Araújo MCM, Trigo FC, Mashima DA

Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, PR, Brasil

Introdução: A porfiria intermitente aguda (PIA) é uma doença autossômica dominante, comum após a puberdade feminina, decorrente da deficiência de porfobilinogênio-desaminase. Os sintomas surgem como ataques agudos de manifestações gastrointestinais e neuropsiquiátricas. Fatores precipitantes incluem drogas, esteroides endógenos e alterações nutricionais. O diagnóstico se baseia no quadro clínico, dosagem urinária de porfobilinôgenio (PBG) e ácido delta-aminolevulínico (ALA), além de história familiar positiva. O tratamento consiste em suporte clínico, glicose intravenosa (IV) e hematina. **Objetivo:** Relatar um caso de tetraplegia flácida ascendente decorrente de crise aguda de PIA. **Metodologia:** Análise de prontuário e revisão bibliográfica. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 33 anos, encaminhada ao Hospital Universitário Regional do Norte do Paraná no dia 30/9/2015 devido à paraparesia flácida ascendente arreflexa há 21 dias. História de dor abdominal e vômitos, submetida à colecistectomia no dia 30/8 no serviço de origem, evoluiu no pós-operatório com paraparesia de padrão ascendente e arreflexa, com comprometimento de membros superiores e fala, disfagia e dispneia. Suspeitado de síndrome de Guillain-Barré, com consequente administração de imunoglobulina IV, sem melhora. Paciente relatou que irmã apresentou quadro semelhante. Ao exame físico admissional, apresentava mau estado geral, hipocorada, taquidispneica, taquicárdica, letárgica e confusa. Segmento torácico e abdominal com sinais de esforço respiratório e abdome doloroso, sem peritonite, Glasgow 12. Apresentava tetraplegia flácida com arreflexia, sem nível sensitivo e Babinski ausente. Realizada intubação orotraqueal por insuficiência respiratória. Líquor sem alterações. Evoluiu grave, porém estável. Apresentou urina de aspecto hemático e evoluiu com insuficiência renal aguda dialítica. Durante a internação, apresentou também insônia, ansiedade, agitação e quadro psicótico. Aventada hipótese de PIA pela equipe de Hematologia. Dosagem de ALA urinário de 159 mg/g de creatinina e PBG negativo. Tratamento para PIA realizado com glicose IV e hematina. Evoluiu com melhora do quadro clínico, apesar de permanência da tetraparesia e recebeu alta hospitalar em 1/2/16, com seguimento ambulatorial. **Discussão:** A PIA é uma doença hematológica rara caracterizada por episódios de dor abdominal, tetraparesia flácida e sintomas neuropsiquiátricos, desencadeada por diversos gatilhos, como drogas, estresse, infecções, privação alimentar, álcool, entre outros. A suspeita diagnóstica dessa patologia pode não ser imediata, uma vez que, além de se tratar de doença rara, a sobreposição de quadros clínicos permite uma vasta quantidade de diagnósticos diferenciais. Apresenta mortalidade aproximada de 14%. O caso relatado é de uma paciente com diagnóstico clínico e laboratorial de PIA, de evolução grave, mas que após a instituição de terapia adequada evoluiu com melhora clínica e alta para domicílio, apesar das sequelas neurológicas. **Conclusão:** O presente relato demonstra a importância de se considerar a PIA entre os diagnósticos diferenciais de quadros abdominais agudos, principalmente quando associados a sinais e sintomas neuropsiquiátricos. Dessa forma, torna-se possível instituir a terapia correta e fornecer aos pacientes orientações acerca da doença e possíveis gatilhos ambientais a serem evitados.

297. DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO EM HEMATOLOGIA ASSOCIANDO-SE AOS CONHECIMENTOS TÉCNICOS DOS PROFISSIONAIS QUE ATUAM NA AUTOMAÇÃO E MICROSCOPIA

Teixeira KD, Abreu JSF, Almeida RKG, Goncalves LJB, Munhoz MAG

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Discussão: Importância do desenvolvimento tecnológico, conhecimento morfológico e a educação continuada no apoio ao diagnóstico hematológico. A automação no laboratório de hematologia é um recurso eficiente na rotina, que permitiu ganho de tempo na liberação e resultados dos exames, aumentando a qualidade e segurança profissional. Na triagem dos hemogramas, utilizar critérios conhecidos é a etapa mais importante no exame. Estes aumentam as chances de se encontrar alterações e encaminhá-las para revisão microscópica. Os resultados da contagem de leucócitos, hemácias e plaquetas podem apresentar interferentes na automação, devido a diversos fatores como coágulo, agregação plaquetária, plaquetas gigantes, eritroblastos, lipemia, crioglobulina e parasitas. O EDTA pode agregar leucócitos e a automação liberar valores falsamente diminuídos, sendo comum na leucostase, caracterizada por um acúmulo de leucócitos e formação de trombos, habitual nas leucemias. No tratamento das doenças onco-hematológicas, os leucócitos se tornam frágeis e se fragmentam, sendo obrigatória a revisão microscópica. O gráfico de dispersão na automação pode alertar sobre a presença de blastos circulantes, desse modo direcionando o microscopista sobre o provável achado morfológico. Porém, em alguns casos, os blastos podem não ser identificados devido à sua alta complexidade. Por esse motivo, a revisão microscópica é de suma importância para que os profissionais sejam aptos na identificação morfológica por meio da educação continuada. **Conclusão:** A implantação do sistema automatizado de contagem contribuiu para a rotina hematológica, porém pode não reconhecer alteração morfológicas importantes, sendo indispensável a revisão microscópica. O gráfico de dispersão, a morfologia e a educação continuada devem estar associados, contribuindo para melhor qualidade dos diagnósticos e tratamento ao paciente.

Referência:

Failace R, Pranke P. Avaliação dos critérios de liberação direta dos resultados de hemogramas através de contadores eletrônicos. Rev Bras Hematol Hemoter. 2004;26(3):159-66.

298. *IN VIVO* ENGRAFTMENT OF HUMAN EMBRYONIC STEM CELLS-DERIVED HEMATOPOIETIC STEM/PROGENITOR CELLS

Costa EBO[a,b], Moreira LF[b], Vilas-Boas FL[c], Souza LEB[a,b], Palma PVB[b], Orellana MD[b], Picanco-Castro V[b], Covas DT[a,b,c]

[a] *Programa de Pós-Graduação em Oncologia Clínica, Células-Tronco e Terapia Celular, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

[b] *Centro de Terapia Celular (CTC), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

[c] *Mestrado Profissional em Biotecnologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Transplantation of hematopoietic stem cells (HSCs) is the most successful cell-based therapy. However, despite the success and the clinical relevance of HSC isolated from adult sources, these cells have some limitations regarding their availability, immunological compatibility, and risk of contamination. The number of donors is still far below the required of transplants. The discovery of alternative sources of HSCs to supply the demand for transplants is an important field of hematology. An emerging approach to overcome this problem is based on human embryonic stem cells (hESCs) culture and differentiation. These are pluripotent and undifferentiated stem cells with high capacity for self-renewal and differentiation in all cells derived from the three embryonic germ layers. However, current protocols for hESC differentiation and HSCs production are not efficient. CD34+ HSCs obtained by almost all the research groups represent a very primitive population of HSCs with poor *in vivo* functional capacity. Recent studies have demonstrated that mature and functional HSCs present CD45+CD43+CD34low/- phenotype with low expression of CD34 and high expression of CD45 and CD43. The authors have developed a differentiation system based on co-culture of hESC with murine stromal cells in differentiation medium supplemented with fetal bovine serum and cytokines/hematopoietic growth factors in low concentrations. A method for generation of a mixed population of cells enriched in hematopoietic stem/progenitor cells was established. These cells are positive for CD45 marker and co-express pan-hematopoietic markers (CD43, CD31, CD71, and CD38). It was also possible to produce mature hematopoietic cells positive for erythroid (CD235a) and myeloid (CD14, CD15, CD16)-specific markers, all of them with morphological characteristics typical. The authors demonstrated that it is possible to obtain a population cell CD45+CD43+CD31+CD34low by this protocol. It was shown also that these cells expressed genes related to primitive and definitive hematopoiesis (CD45, CD31, runx1, TAL1, LMO2, prom1, CD34, and NOTCH1). They showed clonogenic potential *in vitro* comparable to umbilical cord blood-derived mononuclear cells and were able to generate BFU-E, CFU-GEMM and CFU-GM hematopoietic colonies. *In vivo* hematopoietic reconstitution assays revealed that hESC-derived hematopoietic stem/progenitor cells transplanted mice showed a consistently low and uniform grafting: bone marrow (0.42% ± 0.04%), peripheral blood (0.62% ± 0.06%), spleen (0.4% ± 0.28%), and liver (0.01% ± 0.03%). Additional studies are being conducted to investigate the influence of dosage and routes of administration on the potential for grafting of hematopoietic cells.

299. GENE EXPRESSION PROFILES DURING NORMAL HUMAN BONE MARROW MONOCYTIC MATURATION

Mello FV[a], Alves LR[b], Land MG[a], Teodosio C[c], Sanchez M[d], Barcena P[d], Peres RT[e], Pedreira CE[a], Costa ES[a], Orfao A[d]

[a] *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[b] *Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[c] *Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden, Netherlands*
[d] *Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, Spain*
[e] *Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca (CEFET/RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

Human monopoiesis is a tightly coordinated process that starts in the bone marrow (BM) hematopoietic stem cell (HSC) compartment and leads to the production of circulating blood mature monocytes. Although mature monocytes/macrophages have been extensively studied in both normal and inflammatory conditions, monopoiesis has only assessed *in vitro* and *in vivo* animal models, due to low frequency of the monocytic precursors in the normal human BM. In the present study, the authors investigated the transcriptional profile along normal human BM monopoiesis. Five distinct maturation-associated stages of monocytic precursors were identified and isolated from (fresh) normal human BM through FACS-sorting, and the gene expression profile (GEP) of each monocytic precursor subset was analyzed by DNA-oligonucleotide microarrays. Overall, > 6,000 genes (18% of the genes investigated) were expressed in ≥ 1 stage of BM monopoiesis at stable or variable amounts. A common pattern of expression was found during monopoiesis for many cell differentiation-associated genes. Thus, a relatively high number of such genes showed increased expression from the intermediate stages of monocytic maturation (*e.g.*, stages 2 and 3) onwards, suggesting that stage 2-3 monocytic precursors acquire a marked GEP of differentiation towards the monocytic lineage. As should be expected, many genes associated with the immune response that were expressed during monopoiesis were upregulated during the course of BM monocytic maturation. Overall, the above results indicate that the earlier stages of human BM monocytic precursors show a proliferation-associated GEP with multiple genes involved in promoting cell cycle and potentially also the expansion of immature progenitor cells, whereas, subsequent maturation was progressively associated with cell cycle arrest and increasing differentiation-associated monocytic GEP. Of note, genes involved in DNA/RNA processing, mitochondrial function and structural cell organization, were constantly expressed along monopoiesis indicating that they play a role in key cellular functions required at any stage of maturation. In summary, in the present study, the authors provided, for the first time, detailed information about the GEP of human monocytic precursor cells along their maturation in normal BM. Such information contributes to a better understanding of monocytic differentiation; it might also contribute to the identification of novel monocytic candidate markers, and provide a reference framework for the study of monopoiesis in both neoplastic and non-neoplastic disease conditions involving monocytic cells.

300. GENE EXPRESSION PROFILES ALONG NORMAL HUMAN BONE MARROW ERYTHROPOIESIS: A REFERENCE FRAMEWORK FOR ELUCIDATING NON-CLASSICAL FUNCTIONS

Mello FV[a], Costa ES[a], Land MG[a], Teodósio C[b], Sanchez M[c], Barcena P[c], Peres RT[d], Pedreira CE[a], Alves LR[e], Orfao A[c]

[a] *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[b] *Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden, Netherlands*
[c] *Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, Spain*
[d] *Centro Federal de Educação Tecnológica Celso Suckow da Fonseca (CEFET/RJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[e] *Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

After birth, human erythropoiesis takes place in specialized hematopoietic stem cell (HSC) niches enriched in mesenchymal cells in the bone marrow (BM). Erythropoiesis has been extensively studied using *in vitro* and *in vivo* animal models, which have delineated in detail its different steps of maturation. Nonetheless, there is still limited information about whether identical changes on the gene expression profile (GEP) of normal human BM erythroid precursors occur *ex vivo*. In the present study, the authors investigated the GEP during normal human BM erythropoiesis. For this purpose, three distinct maturation-associated nucleated red cell populations were defined, FACS-sorted from (fresh) normal human BM and their GEP separately analyzed using DNA-oligonucleotide microarrays. Overall, > 6,000 genes (19% of the genes investigated) were expressed in ≥ 1 stage of BM erythropoiesis at stable or variable amounts, including genes involved in classical and non-classical erythroid functions such as heme and hemoglobin production, iron metabolism, protection from oxidative stress, apoptosis, and the immune response. Overall, the present results also suggest that more mature erythroid precursors have minor requirements for molecules involved in cell division (e.g. SMARCB1, PFDN1, TRNP1), while showing preserved expression of genes related to cycle cell arrest (e.g. RBM38, CUL4A, KAT2B) and increased the expression of genes involved in cell cycle regulation (e.g.CDC20, SIPA1, DTL), together with molecules essential for cell differentiation (e.g. RPS6, MED1, HCLS1), structural organization (e.g. PLEK2, PDLIM7, ROCK1), and signal transduction (e.g. P2RX1, SLC35C2, RBP5), which are simultaneously expressed with genes involved in apoptosis and the immune response. The present results confirm and extend on previous findings about the maturation-associated normal human GEP of erythropoiesis, and provide a frame of reference for better understanding the critical steps of erythroid maturation and the potential identification of aberrant GEP associated with an altered erythropoiesis in patients with different clonal and non-clonal erythropoietic disorders.

301. CARACTERIZAÇÃO *IN VITRO* DE CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS MURINAS DA MEDULA ÓSSEA E DO OSSO COMPACTO

Rossetti R[a,b], Souza LEB[a,c], Covas DT[a,c]

[a] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[c] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Introdução: Há muito tempo postula-se que as células-tronco mesenquimais (CTMs) ocupam o nicho perivascular na medula óssea. No entanto, estudos recentes indicam que elas ocupam o endósteo em camundongos jovens e originam tecido ósseo, cartilagem e estroma, mas não originam tecido adiposo, contrariando o que é proposto para as CTMs perivasculares. Para acomodar estas novas evidências, foi proposta a existência de duas populações de CTMs que não coincidem no tempo e espaço: a população de CTMs osteocondrorreticulares que estaria localizada no endósteo, sendo responsável pela geração e homeostase dos tecidos esqueléticos durante a juventude; e a população de CTMs perisinusoidais que ocuparia o nicho perivascular da medula óssea e seria capaz de gerar tecido adiposo, tendo uma participação mais significativa no reparo tecidual em indivíduos mais velhos. **Objetivo:** A hipótese da existência de duas populações de CTMs na medula óssea ainda não foi testada diretamente. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi isolar CTMs da medula óssea (MO-CTM – população perisinusoidal) e do osso compacto (OC-CTM – população osteocondrorreticular) de camundongos da linhagem C57BL/6^{GFP} e caracterizá-las *in vitro* quanto à frequência de unidades formadoras de colônias fibroblastoides (CFU-F). Em seguida, as OC-CTMs foram caracterizadas quanto à capacidade de diferenciação e ao perfil imunofenotípico. **Materiais e métodos:** As MO-CTMs foram isoladas pela técnica do *flushing* e, em seguida, os ossos compactos sem a medula óssea foram digeridos com colagenase para o islamento das OC-CTMs. Após o plaqueamento das células em baixa densidade, constatamos diferenças entre as frequências de CFU-F na medula óssea e no osso compacto, de modo que a quantidade obtida no osso compacto foi 40 vezes maior do que a obtida na medula óssea (MO-CTM: 3,4 ± 1,7 CFU-F/10^6 células; OC-CTM: 136 ± 0,7 CFU-F/10^6 células). Além disso, enquanto todos os clones de OC-CTMs (10/10) foram capazes de proliferar até a segunda passagem, apenas 20% dos clones de MO-CTMs (2/10) proliferaram até a segunda passagem ($p < 0,001$). Após a indução da adipogênese e osteogênese, as OC-CTMs acumularam vesículas lipídicas e secretaram matriz extracelular calcificada, respectivamente, comprovando sua multipotência. A identidade das OC-CTMs foi confirmada pela análise do perfil imunofenotípico, pois estas células expressavam os marcadores típicos de células mesenquimais murinas Sca-1, CD44 e CD90.2 (> 70% de células positivas) e eram negativas para os marcadores de células hematopoiéticas e endoteliais CD45 e CD31, respectivamente (< 2% de células positivas).

Resultados: Em conjunto, nossos dados corroboram a coexistência de populações de CTMs na medula óssea e no osso compacto. Notavelmente, a frequência de CTMs é superior no nicho endosteal e, após cultivo, estas células mantêm sua multipotência *in vitro* e expressam marcadores de superfície celular típicos das CTMs. Tais achados sugerem que as CTMs não ocupam exclusivamente o nicho perivascular da medula óssea e abrem caminho para a avaliação funcional de ambas as populações de CTMs, o que poderá ser traduzido em um maior refinamento da seleção e, consequentemente, do uso clínico dessas células.

302. THE ERK SIGNALING PATHWAY MODIFIES THE EXPRESSION OF FIBRONECTIN IN THE BONE MARROW IN PROTEIN MALNUTRITION

Arabi SAA, Silva GB, Borelli P

Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCF), Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction and objectives: Protein malnutrition (PM) leads alterations in the extracellular matrix (ECM), such as increased protein expression of fibronectin (FN) in *ex vivo* and *in vitro* bone marrow stroma. These changes of FN may be involved with impairment hemopoiesis in a murine model of PM. Literature data showed that the ERK signaling pathway is associated with regulation of FN isoforms expression. Therefore, the aim of this study is to evaluate whether the ERK signaling pathway is linked to quantitative changes of the FN in PM. **Materials and methods:** C57Bl/6J mice were divided into two groups: control (C) and malnourished (M), which received a diet with 12% and 2% protein, respectively, for five weeks. After this period, the mice were anesthetized and euthanized for obtaining the total bone marrow cells and the establishment of the bone marrow stroma *in vitro* for 28 and 35 days of culture. From this, protein expression of signaling pathway of ERK, as such as, FAK, Rho, Cdc42, Rac 1, total and phosphorylated ERK were quantitated by Western Blotting. **Results:** A decrease in protein expression of Rho and phosphorylated ERK was detected in the bone marrow stromal cells of the malnourished group of 28 and 35 days. Conversely, quantitative changes in total FAK were observed only in 28 days of culture. However, there were no quantitative changes in protein expression of Cdc42, Rac 1, and total ERK. **Discussion and conclusion:** These data suggest that PM leads a lower activation of ERK signaling pathway in the stroma cells of the bone marrow *in vitro*. This alteration is due to changes in FAK expression, which modifies Rho expression. The lower protein expression of Rho is involved with the lower expression of phosphorylated ERK, observed in malnourished mice. In conclusion, the changes of ERK signaling pathway imply in quantitative modifications of FN isoforms in malnourished mice, as previously reported by this group.

303. ROLE OF CD44/OSTEOPONTIN INTERACTION ON HEMATOPOIETIC STEM CELL PROLIFERATION IN A MURINE MODEL OF PROTEIN MALNUTRITION

Tsujita M[a], Hastreiter AA[a], Buri MV[b], Silva GB[a], Gamero EJP[b], Fock RA[a], Borelli P[a]

[a] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*

Hematopoietic stem cells (HSCs) have the ability to generate all differentiated blood cells from the lymphoid and myeloid lineages. HSC pool size is maintained by HSC self-renewal and differentiation control. In mice, HSC occurs within the Lineage(-) Sca-1(+) c-Kit(+) (LSK) cells compartment and consists of at least two functionally distinct HSC subpopulations, long-term (LT) (Lin(-) c-Kit(+) Sca-1(+) Flk-2(-) Thy1.1(low)) and short-term (ST) (Lin(-) c-Kit(+) Sca-1(+) Flk-2(low) Thy1.1(low)) repopulating HSCs. LT-HSC are capable of self-renewal and are preferentially located in the osteoblastic niche in a quiescent state. Multiple signaling and adhesion molecules are involved in stem cell-osteoblastic niche interactions. Osteoblasts participate in the niche by producing osteopontin (OPN), a negative regulator of HSC proliferation. OPN binds to cells through CD44 and this interaction activates multiple and varied signaling pathways. CD44 is actively involved in maintaining HSC quiescence. Protein malnutrition (PM) is associated with pancytopenia, bone marrow (BM) hypoplasia, and changes in bone microenvironment. The authors previously demonstrated that PM signicantly decrease the frequency and the self-renewal capacity of LSK and LT-HSC. Thus, it was hypothesized that PM may change the CD44/OPN signaling niche with a consequent impairment of LSK proliferation. **Objectives:** To investigate the effects of PM upon CD44/OPN interaction on LSK proliferation. **Methodology:** C57Bl/6 mice were randomly assigned in control and malnourished groups, which received normoproteic and hypoproteic diets (12% and 2% protein, respectively) over a 5-week period. LT-HSC and LSK cells were sorted by flow cytometry using BD FACSAria and the following antibodies were used: lineage cocktail (CD5, CD45R (B220), CD11b, anti-Gr-1 (Ly-6G/C) and Ter-119), Sca-1 (D7), c-Kit (2B8), CD90.1 (OX-7), and Flk2 (A2F10.1). LT-HSC gene expression of *CD44*, *Cxcr4* and *Notch-1* was assessed by qPCR and the chemokine receptor expression of CD44 (A95-1), Notch-1 (mN1A) and CXCR4 (2B11) by flow cytometry. The proliferation of LSK cells was assessed in a coculture model with osteoblasts (MC3T3-E1) that was performed in the presence and absence of anti-CD44 using CFSE (carboxyfluorescein succinimidyl ester). The analyses were performed with FlowJo software V.7.6.5. **Results:** PM decreased CD44 protein and gene expression and led to a lower proliferation of LSK in the malnourished group. In addition, LSK CD44 blockage resulted in the proliferation of three cell generations in the control group. However, such blockage did not affect proliferation in malnourished group. **Conclusion:** PM modulates CD44 protein and gene expression and decreases the self-renewal capacity of HSC cell subpopulations.

304. HAS HYDROXYUREA SOME EFFECT ON GENERATION OF INDUCED PLURIPOTENT STEM CELLS?

Junqueira-Reis LC[a,b], Picanco-Castro V[b], Melo FUF[b], Gyuricza IG[c], Marques MM[c], Araújo FT[c], Ferreira OA[b,d], Bonaldo CCOM[b], Carramashi LVP[c], Covas DT[b,e], Russo EMS[b,d]

[a] *Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[d] *Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[e] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Sickle cell anemia (SCA) is a monogenic disease resulting from a recessive mutation in the β–globin gene generating deformed and stiffened red blood cells with lower survival in the circulation. The only potentially curative treatment for SCA is hematopoietic stem cell transplantation, but this is a risky procedure, recommended only for severe cases with compatible donor. The induced pluripotent stem cell (iPSC) technology may provide a new approach for the treatment of SCA, representing an important source for the production of patient-specific cells for cell therapy. This technology also has provided a powerful tool for the investigation of tissue differentiation and the creation of genetic disease models. The most used cells in reprogramming are skin fibroblasts, but this methodology needs biopsies and *in vitro* expansion for several passages. In this context, the peripheral blood is an accessible source of patient cells for reprogramming. However, as standard treatment, most of the SCA patients take hydroxyurea, a well-known cytoreductive agent. In this context, the authors have evaluated the effects of hydroxyurea on generation of integration-free iPSC from blood cells of six SCA patients. Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were cultured in hematopoietic stem cells medium supplemented with specific cytokines to expand the erythroblast population and deplete T cells population. The potential of cell expansion *in vitro* was assessed, as well as the potential to generate iPSC. After 14 days of expansion, the cells were transfected with a plasmid vector containing five transcription factors (OCT4, SOX2, KLF4, C-MYC e LIN28), to generate iPSC colonies. The generated iPSC lineages were characterized by their pluripotent and differentiation potential. The iPSC are morphologically similar to embryonic stem cells in proliferative and developmental potential, they express high levels of the pluripotent markers Oct4, Nanog, Sox2, and SSEA-4, and have the ability to form teratomas when inoculated into immunosuppressed animals. Prior to reprogramming, lower cell growth was observed during expansion of PBMC from patients treated with hydroxyurea, when compared with the expansion of PBMC from patients not treated with hydroxyurea who showed a significant cell growth, almost doubling the initial cell population. In the

cells of patients treated with hydroxyurea, not even the initial cell population was reached after consecutive falls in days 3 and 6 of culture in specific medium. The authors also have found that cells from patients not treated with hydroxyurea presented 4.5 times more colonies than those from patients treated (mean of number of colonies without hydroxyurea = 18 and with hydroxyurea = 1.3). Hydroxyurea showed a negative effect, since the reprogramming efficiency was higher in iPSC generation using cells without the drug. The iPSC technology may provide a new approach for the treatment of SCA and represent an important source for the production of patient-specific cells for cell therapy, as it provides an inexhaustible source of cells that are immunologically compatible. However, new approaches need to be developed for patients treated with hydroxyurea.

305. MODELAGEM *IN VITRO* DE MUTAÇÕES EM GENES REGULADORES EPIGENÉTICOS

Limia CEG[a], Mor BCRM[b], Solza C[c], Gabriel AHD[d], Bonamino MH[a]

[a] *Programa de Carcinogênese Molecular, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[c] *Hematologia Clínica e Transplante de Medula Óssea (HEMON), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[d] *Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*

Introdução: As neoplasias mieloproliferativas (NMPs) são um grupo heterogêneo de doenças nas quais se inclui a mielofibrose primária (MF). Do ponto de vista molecular, as NMPs são caracterizadas pela presença de mutações nos genes JAK2, CALR ou MPL. A mutação *JAK2V617F* está presente em cerca de 50% dos pacientes com MF. Em cerca de 30% dos pacientes MF foram descritas inserções e deleções em CALR e em cerca de 5%, mutações em MPL. Essas mutações levam à ativação constitutiva da via JAK-STAT, proliferação celular independente de citocinas e ao fenótipo mieloproliferativo. Além disso, alterações da regulação epigenética podem estar envolvidas na fisiopatologia das NMPs. De fato, mutações somáticas em genes reguladores epigenéticos como TET2 e ASXL1 podem estar presentes nas células mieloides. Ainda não foi elucidado como a presença destas mutações pode modular o fenótipo destas neoplasias. Neste contexto, as células-tronco de pluripotência induzida (iPSCs) derivadas de pacientes com MF servem como um modelo *in vitro* eficiente para estudos de mecanismos moleculares e epigenéticos e análise de heterogeneidade clonal destes pacientes. **Métodos e resultados:** Uma coorte de 33 pacientes teve amostras sequenciada por Next Generation Sequencing (NSG) e foram selecionados 3 pacientes carregando as seguintes mutações: CALRdel52pb, TET2G898X e ASXL1p.G646fs*12 (P1); *JAK2V617F* e ASXL1 p.Y591fs*1 (P2); e CALRins5pb e ASXL1 p.Arg693Ter (P3). Deste modo, as iPSC foram geradas a partir dos eritroblastos derivados da diferenciação de progenitores hematopoiéticos CD34+ de cada um dos pacientes e também de um doador saudável. O processo de diferenciação eritroide foi monitorado por imunofenotipagem com anticorpos para CD34, CD71 e CD235a (eribtoblastos) e analisado por FACS. A reprogramação foi iniciada no dia 9 da diferenciação dos eritroblastos, As células foram transduzidas utilizando o sistema baseado em Virus Sendai (VS) carregando os 4 fatores de Yamanka. Para todos os clones iPSC-like selecionados, foi confirmada a pluripotência por imunofluorescência detectando os marcadores de células-tronco embrionárias. A capacidade de se diferenciar nas três camadas germinativas foi avaliada pela formação de corpos embrioides e detecção dos marcadores específicos. O cariótipo das iPSCs está em processo de análise. **Discussão:** Estes resultados mostram todas as iPSCs geradas são bona fide iPSCs. Foram obtidas 32 colônias com morfologia iPSC-like para P1 e 17 e 140 para os pacientes P2 e P3, respectivamente. Com relação à caracterização genotípica, observamos que o paciente P1 apresentava todos os clones positivos para CALRdel52pb, sendo 15 clones TET2wt/ASXL1wt, 5 TET2mut/ ASXL1wt, 5 TET2wt/ ASXL1mut e 7 TET2mut/ASXL1mut. Quando caracterizado o paciente P2, observamos 15 iPSC JAK2wt/ASXl1wt e 2 iPSC *JAK2V617F*/ ASXL1mut. Finalmente, para o paciente P3 selecionamos 10 clones, sendo todas as iPSC CALRins5pb/ASXL1mut. A partir destas linhagens, poderemos estudar a heterogeneidade clonal destes pacientes e as combinações de genes mutados presentes nas iPSC. Os experimentos envolvendo diferenciação hematopoiética *in vitro* a partir das iPSC estão em curso, tendo como objetivo avaliar o impacto das diferentes mutações neste processo. Este trabalho mostra que linhagens iPSC derivadas de pacientes com MF podem representar um interessante modelo de estudo *in vitro*.

LEUCEMIAS AGUDAS

306. LEUCEMIA AGUDA BIFENOTÍPICA SECUNDÁRIA À LEUCEMIA MIELOMONOCITICA CRÔNICA: RELATO DE CASO

Siegel D[a], Rocca AMD[a], Pirath IMS[b], Martiollo C[b], Auat M[c], Moral JAGD[b], Vieira AG[b], Orfao A[d], Silva MCS[a,b,c,d]

[a] *Programa de Pós-graduação Latu Sensu Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[c] *Programa de Pós-graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[d] *Centro de Investigação do Câncer, Universidad de Salamanca (USAL), Salamanca, Espanha*

Objetivos: Na maioria dos casos, as leucemias agudas (LA) podem ser classificadas com base na linhagem das células leucêmicas (mieloide ou linfoide B ou T). No entanto, há casos em que os blastos mostram diferenciação em mais de uma linhagem, como nas leucemias agudas de fenótipo misto (LAFM). Considerando que as LAFM B/ mieloide compreendem cerca de 1% de todos os casos de LAs, o objetivo deste trabalho foi relatar um caso de LAFM linfoide B/ mieloide com comprometimento de precursores de células dendríticas plasmocitoides secundária à leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) com mutação *JAK2V617F*. **Material e métodos:** Os dados clínicos foram coletados do prontuário da paciente e os resultados dos exames laboratoriais obtidos no sistema de informação da Divisão de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. **Resultados:** Paciente do gênero feminino, 63 anos, procurou assistência médica por apresentar sinais de cansaço, desconforto abdominal e histórico de leucocitose persistente há dois anos. No hemograma, foram observados 63.670 leucócitos/mm^3, 8.277,1 monócitos/mm^3 e 1% de blastos. A medula óssea apresentou-se hipercelular e a análise morfológica mostrou a presença de alterações displásicas nas séries granulocítica e megacariocítica, com monocitose e 6,5% de blastos. Pela imunofenotipagem, foi observado 10,3% de células monocíticas, das quais 14% apresentaram fenótipo de células imaturas. Por meio da reação em cadeia da polimerase, foi detectada mutação *JAK2V617F*. Os resultados apresentados indicaram o diagnóstico de LMMC. Dessa forma, o tratamento de escolha foi hidroxiureia com acompanhamento ambulatorial. Dois anos depois, após um quadro de astenia, dispneia, dor abdominal e diarreia, a paciente procurou assistência médica, quando foi solicitado uma imunofenotipagem, que detectou a presença de 29,4% de blastos, divididos em duas populações. Uma população (15,3%) com fenótipo misto linfoide B/ mieloide (CD34++, CD79a-/+, CD22-/+, CD19+fraco e MPO-/+) e a outra população (14,1%) apresentava comprometimento com precursores de células dendríticas plasmocitoides (CD34-/+, HLA-DR+, CD123++ e CD36+). Esses resultados sugeriram o diagnóstico de LAFM linfoide B/ mieloide com comprometimento de precursores de células dendríticas plasmocitoides. Assim, iniciou-se a quimioterapia com protocolo de indução 7 + 3 (citarabina e daunorrubicina). Após o tratamento, a detecção de doença residual mínima por citometria de fluxo demonstrou a presença de 0,028% de células semelhantes às encontradas no momento do diagnóstico, 0,02% dessas com o fenótipo misto (linfoide B/mieloide) e 0,008% com o fenótipo de células dentríticas plasmocitoides. **Discussão:** Considerando as características morfológicas e imunofenotípicas, o diagnóstico inicial foi indicativo de LMMC. A transformação para LA foi avaliada por meio do resultado da imunofenotipagem, que permitiu a distinção dos blastos considerando a coexpressão de marcadores linfoides B e mieloides, o que sugere o diagnóstico de LAFM. **Conclusão:** Com base nas informações dos resultados laboratoriais e das características clínicas do paciente, observou-se que se trata de um caso de LAFM linfoide B/ mieloide secundária à LMMC e que a imunofenotipagem foi fundamental para obter informações decisivas para o diagnóstico e subclassificação da LA, possibilitando a escolha da conduta clínica.

307. ESTUDO DAS CÉLULAS-TRONCO LEUCÊMICAS NO CONTEXTO DAS LEUCEMIAS DERIVADAS DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES

Tiburcio E[a,b], Angelot-Delettre F[c,d], Biichle S[b,c,d], Saas P[b,c,d], Ottou FG[b,c,d]

[a] *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Université de Franche-Comté (UFC), Besançon, França*
[c] *INSERM UMR1098, F25020 Besançon cedex, França*
[d] *Établissement Français du Sang Bourgogne Franche-Comté, F25020 Besançon cedex, França*

Objetivos: As leucemias derivadas de células dendríticas plasmocitoides (LpDC) são um tipo raro e agressivo de leucemia aguda cujo diagnóstico utiliza a imunofenotipagem por citometria de fluxo evidenciando a expressão de CD123, HLA-DR, $BDCA_2$, $BDCA_4$, CD4 e CD56. Recidivas com resistência aos quimioterápicos são frequentes e precoces, resultando em mau prognóstico. Isto decorreria da persistência de células-tronco leucêmicas (CTL), imaturas e resistentes aos tratamentos. Assim, visou-se determinar o fenótipo dos progenitores pDC em medulas ósseas (MO) normais e leucêmicas para análise da sua maturação e da expressão de antígenos ligados a CTL. Para um paciente com LpDC acompanhado sob tratamento, avaliou-se a doença residual e as características das células progenitoras persistentes. **Material e métodos:** O fenótipo dos progenitores pDC na MO controle sem doença hematológica (n = 6) e na MO com LpDC (n = 5) foi determinado por um painel de anticorpos incluindo marcadores das pDC normais, marcadores frequentes da LpDC e marcadores de células progenitoras a ser analisado por citometria de fluxo em 8 cores. Para um paciente com LpDC, foi estudada a doença residual em 5 momentos: diagnóstico, MRD1, MRD2, recaída e MRD3. **Resultados:** Progenitores pDC são raros na MO normal (0,14% das células $CD45^+$) e mais numerosos na acometida por LpDC (0,48% das $CD45^+$). Na maturação das MO normais, observam-se 3 subpopulações de pDC segundo a expressão de $BDCA_2$ e $BDCA_4$: 17,8% $BDCA_2^-BDCA_4^-$, 38,6% $BDCA_2^{fraco}$ $BDCA_4^{fraco}$ e 43,2% $BDCA_2^+BDCA_4^+$. Estas subpopulações determinam variação da intensidade de expressão de CD45, CD123, CD4 e CD34. No entanto, nas MO com LpDC há um bloqueio da maturação: 57,1% $BDCA_2^-BDCA_4^-$, 42,8% $BDCA_2^{fraco}$ $BDCA_4^{fraco}$ e 0,16% $BDCA_2^+BDCA_4^+$. Os progenitores da LpDC expressam aberrantemente CD81, CD86 e CD117, ausentes nas pDC normais. O acompanhamento de um paciente sob tratamento mostrou queda inicial da atividade da doença para 0,08% na MRD1, evoluindo com reativação progressiva da doença até a recaída (12,5% de atividade). Neste paciente, as células leucêmicas expressaram CD90, CD81, CD86 e CD47 mais intensamente após a recidiva e CD56 e CD123 ao longo de toda a doença, mesmo após recidiva. **Discussão:** Na maturação das pDC normais há aparição dos marcadores $BDCA_2$ e $BDCA_4$, determinando aumento da expressão de CD45, CD123 e CD4 e perda progressiva de CD34. Diferentemente, nas medulas ósseas acometidas por LpDC, a maturação é bloqueada apresentando fenótipo $BDCA_2^{-/fraco}$ $BDCA_4^{-/fraco}$ e os progenitores leucêmicos expressam aberrantemente CD56, CD81, CD86, CD117 e CD47, indicando vantagem de sobrevida às células "tronco" da LpDC. O acompanhamento de um paciente com LpDC mostrou boa resposta inicial ao tratamento, seguida de recaída com falha da terapia. Após a recidiva, houve maior expressão de CD90, CD81, CD86 e CD47, representando um mecanismo de fuga do controle do sistema imunológico e de resistência às drogas. A expressão de CD56 durante todo o acompanhamento reforça a sua validade para identificar a persistência da LpDC na MO, enquanto a expressão constante de CD123 sugere possível alvo terapêutico. **Conclusão:** Estes resultados, se confirmados em um maior número de casos, ajudariam na detecção precoce das CTL, bem como na identificação de novos alvos terapêuticos das células "tronco" da LpDC, melhorando o seu prognóstico.

308. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA - AVALIAÇÃO CITOGENÉTICA E SUA IMPLICAÇÃO PROGNÓSTICA: REVISÃO DE CASOS

Lamaison DB[a], Almeida DR[b], Kaczmarck RJ[a], Rossa OR[a]

[a] *Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS, Brasil*
[b] *Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, RS, Brasil*

Objetivos: O presente trabalho tem por objetivo principal caracterizar os pacientes com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) atendidos no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), diagnosticados em 2009 a 2014, com relação ao seu padrão citogenético ao diagnóstico e correlacionar com a resposta ao tratamento. **Materiais e métodos:** Realizou-se busca no SAME do HSVP de pacientes com LMA, de janeiro de 2009 a dezembro de 2014. Dentre os critérios de inclusão estavam a consistência do prontuário no que diz respeito aos dados de identificação do paciente, ao diagnóstico laboratorial, ao morfológico medular, à imunofenotipagem e à citogenética. **Resultados:** Preencheram os critérios de inclusão 38 pacientes com LMA e 100% obtiveram cariótipo; e 29 com alterações, totalizando 76,3%. Foram divididos em 4 grupos: cariótipo favorável (CF) – t(8; 21), inv(12)(p13; q22), t(16; 16)(p13; q22), t(15; 17)(q24.1; q21.1); cariótipo desfavorável (CD) – alterações envolvendo os cromossomos 3, 9, 11, 20, 21, del (5q), -5, del(7q), -7 e cariótipos complexos; cariótipo intermediário (CI) – anormalidades que não se enquadram em favorável e desfavorável; e, por fim, o grupo de LMA secundária (LS). Na faixa etária entre 0 e 30 anos, 56,25% dos casos se enquadravam em CF, 12,5% em CI, 25% em CD e 6,25% como LS. Já no intervalo entre 31 e 60 anos, 25% apresentavam CF, 50% CI e 25% CD. No intervalo de 61 à 90 anos, 10% apresentavam CF, 60% CI e 30% CD. Em relação aos desfechos, pode-se constatar que nos de CF que receberam quimioterapia de indução (n = 13), 69,2% (n = 9) com tratamento adequado atingindo remissão; 7,7% (n = 1) mostrou-se como LMA refratária; e 23,1% (n = 3) evoluíram com óbito. No grupo de CI, 78,6% (n = 11) receberam quimioterapia de indução; destes, 18,18% (n = 2) evoluíram com remissão completa, 45,45% (n = 5) distribuídos em remissão parcial ou LMA refratária, 36,36% (n = 4) evoluíram para óbito após indução e, ainda, 3 pacientes pertencentes a esse grupo foram impossibilitados de receber indução. Por fim, no grupo de CD 80% (n = 8) receberam indução; destes, nenhum caso teve remissão completa; 87,5% (n = 7) evoluíram como LMA em remissão parcial ou LMA refratária; 12,5% (n = 1), óbito pós-indução; e 2 pacientes impossibilitados de receber terapêutica. **Discussão:** A LMA corresponde a 90% de todas as leucemias agudas nos adultos. A citogenética é componente-chave para avaliação diagnóstica ou suspeita e 50 a 60% dos pacientes têm anormalidades no cariótipo. Neste estudo, obtiveram-se alterações citogenéticas em 76,3% dos casos. Os adultos mais velhos têm menores chances de remissão completa. Em nossa realidade, as alterações citogenéticas sugestivas de bom prognóstico foram mais encontradas na faixa etária jovem, com média de idade de 25 anos, equivalendo a 56,26% das alterações de cariótipo. As alterações nos cromossomos 3, 9, 11, 20, 21, del (5q), -5, del(7q), -7 e cariótipos complexos implicam prognóstico desfavorável. Neste estudo, os que apresentaram essas alterações, 80% receberam indução quimioterápica, mas nenhum obteve remissão completa; destes, 87,5% evoluíram para remissão parcial e LMA refratária. **Conclusão:** O presente estudo permitiu-nos observar a correlação entre as alterações citogenéticas encontradas em pacientes com diagnóstico de LMA e seus respectivos prognósticos, ressaltando a importância da avaliação do cariótipo durante o manejo desses casos.

309. EXPERIÊNCIA COM IMUNOFENOTIPAGEM NO DIAGNÓSTICO DE UMA DOENÇA RARA – LEUCEMIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS – NO LABORATÓRIO DE MARCADORES CELULARES DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE SANTA CATARINA (HEMOSC)

Dametto GC, Pirolli MM, Heck NB, Colombo MDHP

Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A leucemia de células dendríticas (LCD) é caracterizada fenotipicamente pela ausência da expressão de marcadores de outras linhagens celulares, presença dos antígenos (AGS) CD4, CD56, CD123 e forte expressão de HLA-DR. O imunofenótipo das células tumorais pode se apresentar muito heterogêneo, o que dificulta o diagnóstico. A frequência das LCD correspondem a menos de 1% entre as leucemias agudas. **Objetivo:** Relatar a experiência do laboratório de marcadores celulares (LMC) com o exame de imunofenotipagem (IMF) no diagnóstico de LCD. **Materiais e métodos:** Foi realizado um levantamento do número de diagnósticos de LCD através do exame de IMF entre os anos de 2011 e 2016, bem como de todas as leucemias agudas (LA) no período de fevereiro de 2015 até fevereiro de 2016. Analisou-se a expressão ou ausência dos AGS nas populações patológicas e os resultados foram comparados com relatos da literatura. **Resultados:** Num total de 175 leucemias agudas diagnosticadas em 1 ano, somente 1 era LCD, o que representa uma frequência de 0,57% das LA no período. De 2011 a 2016, o LMC realizou 2 exames que foram concluídos como LCD. A biópsia de lesão cutânea (BLC) do paciente A apresentou duas populações patológicas. A popula-

ção 1 representa 77% das células patológicas e tem fenótipo sugestivo de células dendríticas aberrantes: CD123+ HLA-DR+/++ CD56+ CD4+; AGS de linhagem B, T e mieloide negativos. A população 2 corresponde a 23% das células patológicas a qual apresenta marcadores linfoides TDT+ CD10-/+ 79cito+, forte expressão de HLA-DR e de CD123; além da ausência de CD4 e CD56. A BLC apresentou proliferação de células dendríticas plasmocitoides aberrantes e células patológicas com marcadores de linhagem linfoide B positivos (CD79acito+, CD10-/+ TDT+) e CD117+ HLA-DR+/++ e de CD123+. O laudo sugeriu LCD linfoplasmocitoides. A medula óssea do paciente B apresentou 55% de células imaturas, as quais não expressavam os marcadores de linhagem linfoide T, B e mieloide. As células apresentavam os AGS CD4+, CD33+, CD36+, CD123+ e CD56+ e o antígeno NG2. Portanto, fenótipo compatível com LCD. **Discussão:** A baixa frequência de LCD no LMC do HEMOSC vem ao encontro da literatura. Nos dois casos, os pacientes apresentavam fenótipos muito semelhantes, com expressão comum de CD45, CD4, HLA-DR, CD123. O CD117, CD56 e CD36 também são expressos, porém não se mostram determinantes no diagnóstico. Outros marcadores podem apresentar variações nas suas expressões, como o CD7, CD33, CD34, CD117, NG2. A presença do NG2 no paciente A não pôde ser avaliada, em contrapartida no paciente 2 o antígeno é expresso e indica a alteração cromossômica 11q23. Observa-se a ausência de marcadores de linhagem, o que corrobora com a literatura. Apenas no caso da população 2 do paciente B o TDT é expresso junto com outros marcadores de linhagem B. Segundo a literatura, este marcador é positivo em 1/3 dos casos de LCD. **Conclusão:** A heterogeneidade de fenótipo e a baixa frequência das LCD contribuem para o desafio no diagnóstico. Com o aumento dos relatos da literatura e o maior número de marcadores investigados, essa doença passa a ser mais bem elucidada. Assim, a expressão dos marcadores CD45, CD4, HLA-DR e CD123 na célula patológica foram determinantes para se chegar no diagnóstico de LCD.

310. LEUCEMIA AGUDA DE FENÓTIPO MISTO EM PACIENTE PORTADOR DE ALTERAÇÃO CITOGÉNETICA TIPO FUSÃO DO GENE MLL COM TRANSLOCAÇÃO T (7,11)

Ludwig MV, Catelli DH, Vargas A, Molin CF, Durigon G, Freja AFG, Teixeira BB, Bosi GR, Zaltron RF, Pereira MP, Daudt LE, Silla LMR

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O complexo *mixed lineage leukemia* (MLL) ocorre como resultado de translocações que afetam este gene na porção 11q23. Determinadas translocações transformam o complexo MLL em potente oncogene, com expressão genética anômala. Tais situações ocorrem com certa frequência nas leucemias agudas, sobretudo em faixa etária pediátrica (principalmente menores de 1 ano de idade), mas também em adultos com múltiplos fenótipos, conferindo prognóstico adverso. Há mais de 100 translocações descritas com mais de 60 diferentes genes, sendo a mais comum a t (4,11). **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com diagnóstico de leucemia aguda de fenótipo misto com cariótipo apresentando um clone neoplásico com t (7,11) na porção 11q23, configurando a fusão do complexo MLL. **Relato de caso:** ARCT, 21 anos, masculino, branco, chega ao Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em abril de 2016, com queixa de astenia intensa há um mês. Exames iniciais revelaram anemia importante (Hb 3,5 g/dL), plaquetopenia (80.000/mm^3) e leucocitose (16.080 celulas/mm^3, com 80% blastos). Iniciado tratamento de suporte e investigação diagnóstica e complementar, apresentando sorologia positiva para vírus B (HBsAg reagente), tendo sido iniciado antiviral (tenofovir). Demais exames evidenciaram: medulograma com 80% de blastos, imunofenotipagem da medula óssea com perfil de leucemia aguda de fenótipo misto e cariótipo com clone neoplásico portador da translocação t (7,11), com envolvimento da banda 11q23 e um clone neoplásico hipertriploide. Submetido a protocolo BFM 2002, apresentando critério de alto risco pela corticorresistência (D8 com 2080 leucócitos em sangue periférico), apresentou remissão morfológica ao longo da indução (D15 com 10% blastos em medulograma, D33 com 1% blastos, pesquisa de doença residual mínima positiva em 0,6% dos eventos). Durante o tratamento, apresentou disfunção hepática progressiva, o que levou à interrupção da quimioterapia em D28 do protocolo. Aliado a isso, desenvolveu complicações infecciosas e tromboembólicas, com repercussão clínica (trombose venosa profunda em membro inferior e embolia pulmonar), havendo contraindicação absoluta a anticoagulação por plaquetopenia e implante de filtro de veia cava inferior. Após recuperação da função hepática, fora reiniciada a quimioterapia (Indução fase 2 BFM), a despeito do risco de hepatotoxicidade potencialmente grave. Paciente segue internado, em programa de transplante alogênico de medula óssea não aparentado. **Conclusão:** O complexo MLL está associado a vários tipos de leucemias agudas: mieloides, linfoides, de fenótipo misto, incluindo as leucemias secundárias a terapias prévias e a mielodisplasias. Tal alteração confere prognóstico reservado e complicações relacionadas ao tratamento, o que vem sendo observado na evolução clínica deste paciente. No caso relatado, a translocação observada foi a t (7,11), ainda não descrita na revisão da literatura realizada no estudo do caso.

311. ARTRITE COMO SINTOMA INICIAL DE RECIDIVA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EM ADULTO: RELATO DE CASO

Bosi GR, Catelli DH, Pereira MP, Teixeira BB, Zaltron RF, Vargas A, Freja AFG, Durigon G, Molin CF, Ludwig MV, Daudt LE, Silla LMR

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) pode manifestar-se de diferentes formas. A associação dessa patologia com a presença de artrite já é conhecida há cerca de 80 anos, principalmente no contexto pediátrico. Artrite na leucemia pode ocorrer em qualquer estágio da doença ou mesmo preceder o diagnóstico em vários meses. Cerca de 10-30% das crianças portadoras de LLA apresentam esse sintoma ao diagnóstico. Nos adultos, essa condição é mais rara, embora também conhecida. Ainda que existam descrições de infiltração sinovial por células blásticas, há relatos sugerindo que a presença de febre e poliartrite migratória de grandes articulações possa ser classificada como de natureza paraneoplásica e, por isso, apresentaria resposta ótima ao tratamento quimioterápico. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente adulta jovem que apresenta artrite migratória como sintoma inicial de recidiva de LLA. **Relato de caso:** Paciente de 32 anos, feminina, caucasiana, diagnosticada com LLA há 3 anos, tratada inicialmente com protocolo HyperCVAD e transplante de medula óssea (TMO) autólogo como consolidação. Apresentava-se em remissão completa quando passou a queixar-se de artralgia no punho direito, com progressão para cotovelo esquerdo e tornozelos associado à rigidez matinal com mais de uma hora de duração e sem edema. Ela foi avaliada pela equipe de reumatologia, que solicitou exames como HLA B27, sorologias para clamídia e exames de imagem, todos sem alterações. Julgada como artrite reacional e tratada empiricamente com anti-inflamatórios não esteroidais, prednisona e doxicilina, todos sem sucesso terapêutico. Neste período, também apresentou quadro de uveíte anterior e canelite na tíbia direita. Seis meses após o início das artralgias, paciente evolui com piora clínica e pancitopenia. Foi submetida à biópsia de medula óssea, que confirmou recidiva da doença hematológica de base. Realizou reindução conforme protocolo Ida-FLAG, evoluindo para remissão hematológica. Após reinício de tratamento quimioterápico, apresentou melhora completa dos sintomas articulares. Inscrita no REREME com doador compatível 10/10 e plano de TMO alogênico em breve. Vem em uso de manutenção conforme protocolo St. Judes, clínica e laboratorialmente bem, sem novos episódios de dores articulares há cerca de 8 meses. **Conclusão:** Sintomas osteoarticulares, no momento do diagnóstico da LLA, podem ocorrer especialmente no cenário pediátrico, mas adultos jovens também podem ser acometidos. Ilustramos o caso de uma paciente com diagnóstico de recidiva de LLA que vinha queixando-se por cerca de 6 meses de artralgias que melhoraram apenas após tratamento quimioterápico. Embora a paciente não tenha sido submetida à artrocentese diagnóstica, a melhora clínica completa após tratamento direcionado à sua doença de base leva a acreditar que esta condição enquadra-se dentro das manifestações paraneoplásicas. Baseado nisso, é importante que o hematologista esteja atento também aos sintomas osteoarticulares em pacientes com história de leucemia aguda, visto que podem sugerir recidiva ou até mesmo progressão da doença, ainda que não seja uma condição frequente, especialmente nos pacientes adultos.

312. FREQUÊNCIA DA SUPEREXPRESSÃO DOS GENES FLT3 E C-KIT EM PACIENTES COM LMA

Serehi DC, Zorovich MESLM, Chauffaille MLLF

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: No decorrer das últimas décadas, a pesquisa de marcadores moleculares com valor prognóstico tem sido cada vez mais utilizada para

complementar o exame citogenético na estratificação de risco dos pacientes com LMA. Mutações nos genes FLT3-ITD e C-KIT são encontradas, respectivamente, em cerca de 25% dos casos de LMA com cariótipos normais e em torno de 20% dos casos de LMA-CBF e associadas a um prognóstico desfavorável. Entretanto, pouco se sabe sobre a frequência e o efeito do aumento da expressão desses genes na ausência de mutações (wt). Alguns trabalhos sugerem que a superexpressão pode estar relacionada a uma pior evolução clínica, e pacientes que apresentam essas alterações poderiam se beneficiar com o uso de inibidores específicos. **Objetivo:** Assim, o objetivo deste trabalho foi verificar a frequência dessas alterações em um grupo de pacientes com LMA e correlacioná-los com os dados clínicos. **Materiais e métodos:** Foram incluídos 10 pacientes adultos com LMA diagnosticada em conformidade com a OMS (2008). O estudo foi aprovado pelo CEP e os pacientes, incluídos após a assinatura do TCLE. As amostras de MO e/ou SP foram colhidas ao diagnóstico, para a análise de expressão gênica dos genes FLT3 e C-KIT por meio da técnica de Rq-PCR, além de 3 amostras de doadores saudáveis como controle para os testes de expressão gênica. Para a pesquisa de mutações, foi utilizada técnica de sequenciamento para os éxons 14 e 15 do gene FLT3 e éxons 8 e 17 para o gene C-KIT. **Resultados:** Na casuística estudada, a média de idade dos pacientes foi de 50 anos, com intervalo entre 27 e 73 anos, sendo 4 pacientes idosos (acima de 60 anos). A relação entre sexos foi de 6 homens : 4 mulheres. Na estratificação de risco pela citogenética, 10% dos pacientes foram incluídos no grupo prognóstico favorável, 80% no grupo intermediário e 10% no grupo desfavorável. Com relação à pesquisa de mutações por sequenciamento, nenhum dos 10 pacientes apresentou mutações nas regiões pesquisadas; no entanto, com relação à pesquisa de expressão gênica, 70% dos pacientes apresentaram superexpressão do gene FLT3 acima de 10 vezes em relação ao grupo controle, com o aumento variando entre 12 e 211 vezes, 90% dos pacientes apresentaram superexpressão do gene C-KIT, com variação entre 13 e 183 vezes maior que o grupo controle, sendo que 60% dos pacientes apresentaram aumento da expressão concomitante dos 2 genes. Após 22 meses de acompanhamento, apenas 2 pacientes não foram a óbito. **Conclusão e discussão:** Neste trabalho foi encontrada uma grande frequência na superexpressão do gene FLT3. Segundo alguns autores, pode haver uma ativação não mutacional do gene associada a uma autorregulação do mesmo, além da influência do microambiente e a regulação por miRNAs. A hiperexpressão de C-KIT é relatada em 60-80% dos pacientes com LMA e uma das principais teorias sobre essa ativação descontrolada seria por meio da correlação com o miR-193a. Diversas vias agem na regulação da expressão gênica das LMAs: miRNAs; modificações epigenéticas; componentes do microambiente da medula óssea; e o próprio nível de expressão de genes são citados como marcadores com relevância prognóstica. É interessante notar que muitas alterações foram encontradas em pacientes com resultados de cariótipos normais, o que ressalta a importância de utilizar diversas abordagens diagnósticas para traçar um perfil mais completo da doença e determinar terapias individualizadas para reduzir as altas taxas de mortalidade.

313. COMPARAÇÃO DOS RESULTADOS DAS TÉCNICAS DE CARIÓTIPO, FISH, MLPA E SNP-ARRAY DE TRÊS PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA)

Santos MFMD, Lara CC, Sitnik R, Borri D, Kishimoto RK, Mangueira CLP, Velloso EDRP

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Comparar os resultados obtidos através das técnicas de cariótipo, FISH, MLPA e SNP-array (SNP-A) de 3 pacientes portadores de LMA. **Material e métodos:** Amostras de medula óssea de 3 pacientes portadores de LMA foram submetidas às técnicas de cariótipo em bandamento GTW, com cultura de células por 24h e 48h sem agentes estimulantes e análise de 20 metáfases; FISH com Painel *Multiprobe* MDS/AML (Cytocell) com 8 sondas: del5q (*EGR1*), fusão *PML/RARA*, del *P53*, fusão *RUNX1T1/RUNX1*, del/ruptura *MLL*, del7q (*RELN*), fusão *MHY11/CBFB*, del20q (*PTPRT*); MLPA (*Multiplex ligation-dependent probe amplification*) com os kits P144-A2 e P145-A2 (MRC-Holland) e SNP-Array CytoScan HD Array (Affymetrix). **Resultados:** Caso 1 – sexo masculino, 63 anos, cariótipo 47, XY, +8[10]/ 46, XY [10], trissomia do gene RUNX1T1 (cromossomo 8) pelo FISH em 72% dos núcleos analisados, amplificação do cromossomo 8 em ambos os kits do MLPA e arr(8) x 3 [0.7] no SNP-A. Caso 2 – sexo feminino, 48 anos, cariótipo 46, XX [20], deleção do gene RUNX1 (cromossomo 21) pelo FISH em 95% dos núcleos analisados, deleção do gene RUNX1 em ambos os kits do MLPA e arr[hg19] 21q22.12 (35944343_37292915) × 1 no SNP-A, que abrange a região do gene RUNX1. Caso 3 – sexo masculino, 67 anos, cariótipo 45, XY, add(2) (q35), -7[20], deleção do gene RELN (cromossomo 7) pelo FISH em 96% dos núcleos analisados, deleção do cromossomo 7 em ambos os kits do MLPA e arr[hg19] 2p25.3p16.2 (12770_54276429) × 3[0.8], 2q35q37.3 (219576639_242783384) ×1, (7) × 1 no SNP-A. **Discussão:** A citogenética é a técnica padrão na LMA. Entretanto, a detecção de um cariótipo anormal ocorre em apenas metade dos casos, devido a sua baixa resolução. Técnicas moleculares como FISH e MLPA são utilizadas para melhorar a detecção de alterações, porém estão restritas às regiões específicas das sondas estudadas. O SNP-A pode revelar perda neutra de heterozigose (CN-LOH), além de variações do número de cópias (CNV) por todo o genoma, porém pode não detectar mosaicismo clonal quando presente em menos de 30% de células não cultivadas. As alterações -7 e +8 foram concordantes entre as técnicas utilizadas e a deleção do gene RUNX1 não foi identificada apenas no cariótipo devido a sua baixa resolução. O SNP-A promoveu um melhor entendimento sobre a alteração do cromossomo 2 observada no cariótipo do caso 3, informando a origem do material adicional, além de fornecer o dado de mosaicismo clonal da região duplicada em 80% das células. Observamos o clone com trissomia 8 em 70% das células em comparação ao cariótipo (50%). Trabalhos descrevem aumento da frequência de anormalidades detectadas no SNP-A em pacientes com citogenética de alto risco (7q, 5q e ≥ 3 alterações) e sugerem que as alterações cromossômicas adicionais podem estar presentes mesmo em casos de trissomia 8 como única anormalidade pelo cariótipo, sendo o SNP-A uma ferramenta útil para identificar alterações ocultas, tais como CN-LOH. **Conclusão:** A análise citogenética tradicional e as técnicas moleculares FISH, MLPA e SNP-A desempenham papéis importantes e complementares na detecção de anormalidades citogenéticas em pacientes com LMA. O SNP-A gera informações mais detalhadas que as outras técnicas e determina com mais precisão os pontos de quebra, indicando quais genes estão presentes e o tamanho exato das alterações encontradas.

314. PHARMACOLOGICAL INHIBITION OF IGF1R REDUCES NUCLEAR BETA-CATENIN AND MYC EXPRESSION IN JURKAT CELLS

Fernandes JC, Machado-Neto JA, Alves APNR, Scopim-Ribeiro R, Fenerich BA, Rego EM, Traina F

Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

Introduction and objective: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is an aggressive cancer of immature progenitors that shows aberrant activation of signaling pathways. Insulin-like growth factor 1 (IGF1) and its receptor regulate normal cell growth and contribute to the transformation and growth of malignant cells through activation of downstream signaling pathways. The IGF1 signaling pathway is initiated through activation of its receptor followed by activation of its substrates, including insulin receptor substrate (IRS). In addition to its metabolic function and growth promoter, IRS1 also plays a role in malignant transformation, being highly expressed in many types of solid human cancer. In fibroblast cells, IRS1, through IGF1 signaling, was found to be the key protein for nuclear translocation of beta-catenin and MYC transcription activation. When highly expressed, MYC may acts as oncogene, contributing to the development of cancers, including hematopoietic neoplasm. The authors aimed to investigate the role of IGF1 stimulation and IGF1R pharmacological inhibition in Jurkat cell line. **Methods**: Jurkat T-ALL cell line was obtained from ATCC. Protein expression and cellular localization were evaluated by western blotting analysis and subcellular fractionation. To evaluate the effects of IGF1 upon IRS1 and beta-catenin cellular localization, cells were submitted to starvation in serum-free medium for 24 hours, followed by IGF1 stimulation (20 ng/mL) and/or IGF1R pharmacological inhibition (OSI-906; 20 μM) for 24 hours. **Results**: IGF1 stimulation increased IRS1 phosphorylation, while the IGF1R inhibitor OSI-906 decreased IGF1R and IRS1 phosphorylation. IGF1 stimulation slightly increased IGF1R phosphorylation, probably because IGF1R is already active in Jurkat cell line. Notably, IGF1R pharmacological inhibition induced a marked reduction in MYC expression. OSI-906 treatment decreased IRS1 protein expression in the cytoplasm and nucleus of cells, and abolished beta-catenin nucleus expression, indicating a reduced beta-catenin nuclear translocation, probably mediated by IRS1. **Conclusion**: In conclusion, the present data support a relation between IGF1R/IRS1 signaling and beta-catenin activation in acute lymphoblastic

leukemia, which may represent an important signaling pathway involved in the pathophysiology of the disease. **Funding**: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP and CNPq.

315. INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DO HEMATOPOIETIC CELL KINASE (HCK) REDUZ A PROLIFERAÇÃO CELULAR, AUMENTA A APOPTOSE E BLOQUEIA AS VIAS DE SINALIZAÇÃO PI3K E MAPK EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Roversi FM[a,b], Pericole FV[a], Calgarotto A[a], Ferro KP[a], Duarte ASS[a], Longhini AL[a], Molinari A[c], Botta M[c], Saad STO[a]

[a] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Universidade São Francisco (USF), Bragança Paulista, São Paulo, Brasil*
[c] *Departamento de Biotecnologia, Química e Farmácia, Università degli Studi di Siena, Siena, Itália*

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica heterogênea com número limitado de agentes efetivos no tratamento, cujo desenvolvimento de novos fármacos são baseados em alvos moleculares que participam da patogênese da doença. Além disso, pesquisas buscam encontrar um combinação mais eficaz dos medicamentos de quimioterapia, diminuindo efeitos secundários indesejados. Um possível alvo é o HCK, membro da família Src quinase, que está superexpresso em algumas neoplasias hematológicas. **Objetivo:** Analisar a expressão de HCK em amostras de pacientes com LMA. Investigar os efeitos do tratamento com inibidor de HCK (iHCK), citarabina (AraC), Azacitidina (Aza) e a combinação dos fármacos na viabilidade celular, apoptose e modulação da via PI3K e MAPK em linhagens celulares leucêmicas e células primárias de pacientes com LMA. **Material e métodos:** As linhagens celulares leucêmias (HL-60, HeL, KG1a, K562, U937) foram obtidas da ATCC e tratadas ou não com iHCK (IC_{50}) e/ou citarabina (1 uM) e/ou azacitidina (1 uM). Após a exposição aos fármacos, as linhagens foram avaliadas quanto à viabilidade celular através do ensaio de MTT, à apoptose por marcação de anexina V/PI e à expressão proteica através de *Western blot*, após 48 horas de tratamento. As células primárias $CD34^+$ de doadores e pacientes com LMA foram cultivadas com SCF, FLT3L, TPO, IL3 e IL6 na presença ou não dos fármacos durante 96 horas e submetidas aos ensaios funcionais. A análise estatística usando teste t de *Student* ou *Mann–Whitney*, com $p < 0,05$ estatisticamente significativo. **Resultados:** Um aumento na expressão de HCK foi observada tanto em células $CD34^+$ quanto mononucleares de pacientes com LMA quanto comparados com as de doadores. Níveis elevados de expressão proteica de HCK foram observados em todas as linhagens leucêmicas testadas. O tratamento com iHCK foi capaz de reduzir significativamente a viabilidade celular ($p < 0,05$) e induzir a apoptose ($p < 0,01$) em nas linhagens celulares e nas células dos pacientes. O tratamento com iHCK resultou na diminuição da fosforilação das proteínas ERK, AKT e P70S6K nas células leucêmicas em comparação com as células não tratadas. O tratamento combinado de iHCK e AraC ou iHCK e Aza reduziu significativamente a viabilidade celular e aumentou a apoptose quando comparada com as células tratadas apenas com AraC ou Aza ($p < 0,05$). Além disso, a combinação de iHCK com AraC ou iHCK com Aza resultou num aumento dos níveis proteicos de BAX (pró-apoptótica) e reduziu os de BCL-XL (antiapoptótica). O tratamento de células $CD34^+$ normais (isoladas de amostras de medula óssea de doadores e de sangue do cordão umbilical) com doses de iHCK que tiveram efeitos antiproliferativos em células leucêmicas não resultou na alteração da sobrevivência ou morte celular. **Conclusão:** O inibidor de HCK aboliu a ativação das vias de sinalização PI3K e/ou MAPK/ERK, aberrantemente ativada na LMA, bem como aumentou a morte em células leucêmicas, porém não alterou a sobrevivência ou apoptose de células-tronco hematopoiéticas normais, indicando que este composto só atua em células com alta expressão e/ou atividade de HCK, como ocorre na LMA. Esse inibidor HCK pode ser útil para o tratamento de neoplasias hematológicas como a LMA, principalmente em combinação com outros quimioterápicos.

316. EFEITO CITOTÓXICO E MECANISMO DE MORTE CELULAR DE UMA CHALCONA SINTÉTICA EM LINHAGEM DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T

Jacques AV, Stefanes NM, Bigolin A, Maioral MF, Chiaradia-Delatorre LD, Nunes RJ, Santos-Silva MC

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é caracterizada pela expansão clonal de células linfoides imaturas. A LLA-T se origina a partir da transformação maligna de células T progenitoras e compreende cerca de 15% dos casos de LLA em crianças e 25% em adultos. A quimioterapia é o tratamento mais utilizado; entretanto, observam-se efeitos adversos severos, altas taxas de recidiva e resistência ao tratamento. Dessa forma, tem-se investigado compostos com citotoxicidade seletiva e com menos efeitos sistêmicos. Nesse contexto, as chalconas têm sido descritas na literatura como promissores compostos anticancerígenos. **Objetivo:** Investigar o efeito citotóxico da chalcona sintética R32 sobre linhagem de LLA-T (Jurkat), avaliar se a morte ocorre por apoptose e os possíveis mecanismos apoptóticos envolvidos. **Método:** A viabilidade celular foi avaliada pelo método do MTT. As células foram incubadas com o composto R32 (5-100 µM) em 24 h, 48 h e 72 h e comparadas com o controle sem tratamento. A morte celular foi avaliada por microscopia após coloração com brometo de etídio (BE) e laranja de acridina (LA), fragmentação do DNA em gel de agarose e marcação com anexina V por citometria de fluxo. Além disso, foi investigado o envolvimento do receptor Fas, do potencial de membrana mitocondrial, do fator indutor de apoptose, das proteínas Bcl2, Bax, procaspase-3, KI67 e survivina no mecanismo apoptótico por citometria de fluxo. Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média de 3 experimentos. **Resultados:** A chalcona R32 apresentou atividade citotóxica significativa na linhagem Jurkat dependente do tempo e da concentração. Os valores de CI_{50} foram de 17,39 ± 0,63 µM (24 h), 14,38 ± 0,99 µM (48 h) e 9,61 ± 1.07 µM (72 h). A citotoxicidade do composto ocorreu pela indução da apoptose observada pela análise morfológica das células tratadas com R32 e coradas com BE/LA (observou-se condensação da cromatina e formação de corpos apoptóticos), da fragmentação do DNA (observou-se o padrão de fragmentação em "escada", indicativo de apoptose) e da externalização dos resíduos de fosfatidilserina pela marcação com anexina V (observou-se aumento de 100 ± 5% na exposição dos resíduos de fosfatidilserina em relação ao controle). O estudo do mecanismo de ação do composto demonstrou que o mesmo causou, em relação ao controle, aumento da expressão do receptor Fas (23,95 ± 8,49%), redução do potencial mitocondrial (35,06 ± 5,97%), aumento da expressão do fator indutor de apoptose (17,83 ± 5,23%), diminuição da expressão da proteína antiapoptótica Bcl2 (32,02 ± 6,04%), aumento da expressão da proteína proapoptótica Bax (33,24 ± 9,24%), diminuição da expressão da procaspase-3 (21,77 ± 6,18%), além da diminuição da expressão da proteína inibidora da apoptose survivina (31,20 ± 9,20%) e do marcador de proliferação celular KI67 (32 ± 6,66%). O composto não apresentou toxicidade sobre células mononucleadas de indivíduos saudáveis. **Discussão:** Esses resultados sugerem que o composto R32 possui atividade citotóxica sobre células Jurkat, ativando as vias intrínseca e extrínseca da apoptose, envolvimento de alterações do potencial de membrana mitocondrial, além da diminuição da expressão das proteínas KI67 e survivina. **Conclusão:** Os resultados obtidos sugerem que a chalcona R32 seja um promissor protótipo de novos quimioterápicos para o tratamento da LLA.

317. EFEITO CITOTÓXICO E MECANISMO DE MORTE CELULAR DE UMA SULFONAMIDA EM CÉLULAS DE LINHAGENS LEUCÊMICAS: UM PROTÓTIPO PARA DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

Bigolin A, Maioral MF, Stefanes NM, Jacques AV, Santos-Silva MC

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

As leucemias agudas (LA) são neoplasias malignas do sistema hematopoiético, caracterizadas pela parada da diferenciação hematopoiética normal e pela proliferação clonal de uma única célula indiferenciada anormal, o que resulta no acúmulo de células imaturas na MO e/ou no SP. Sabe-se que a prevenção e o controle das neoplasias exigem medidas complexas, multidisciplinares e multifatoriais, enquanto que o diagnóstico e o tratamento requerem elevados recursos financeiros. Tendo em vista que no Brasil cerca de 80% do sistema de saúde, inclusive a assistência oncológica, é financiada por recursos públicos, o câncer tem se consolidado como um importante problema de saúde pública. Dessa forma, considerando a incidência de leucemias, os altos custos com o tratamento dos pacientes, a resistência aos fármacos existentes e a morbidade associada aos quimioterápicos disponíveis atualmente, pode-se constatar que há necessidade de se investigar novos alvos terapêuticos para desenvolver novos fármacos que tenham maior eficiência em induzir morte apenas nas células tumorais, que sejam de fácil administração

e que não causem resistência e com poucos ou insignificantes efeitos adversos. Neste contexto, embora os produtos naturais compreendam uma importante fonte de moléculas biologicamente ativas, a obtenção de bons rendimentos de substâncias isoladas para utilização comercial ainda é difícil. Por essa razão, a síntese de novas moléculas utilizando recursos da química medicinal também é de grande importância no desenvolvimento de novos compostos bioativos. Assim, destaca-se o exemplo das sulfonamidas, que são compostos sintéticos utilizados desde 1930 como antibióticos e que recentemente tiveram sua potencial atividade antiproliferativa demonstrada. Com essa perspectiva, este estudo objetivou investigar o efeito citotóxico de um grupo de sulfonamidas sobre linhagens celulares de leucemias agudas. Entre as 5 sulfonamidas avaliadas pelo método do MTT, o composto DFS16 (N -(3,3-difenilpropil)-2,4-dinitrobenzenosulfonamida) foi o selecionado para os ensaios posteriores, por apresentar maior atividade citotóxica sobre as duas linhagens celulares utilizadas nesse trabalho (K562 e Jurkat). Os resultados desse estudo permitem sugerir que a sulfonamida DFS16 possui atividade citotóxica sobre células K562 e Jurkat pela indução de apoptose (observada na microscopia com brometo de etídio e laranjada de acridina, fragmentação de DNA e marcação com anexina V) por meio da ativação das vias intrínseca e extrínseca, além do envolvimento de alterações do potencial de membrana mitocondrial. A ativação da via intrínseca nessas células parece estar relacionada com a diminuição da expressão da proteína Bcl-2 e aumento da expressão da proteína Bax. Além disso, a diminuição da expressão da proteína de proliferação celular Ki-67 e o aumento da expressão do fator indutor de apoptose, observados por citometria de fluxo, demonstram possível relação com o mecanismo de morte induzido pelo tratamento com DFS16 nas células Jurkat. O conjunto de resultados sugere que o composto DFS16 é promissor protótipo para o estudo e desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de leucemias agudas.

318. INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO DE MORTE CELULAR INDUZIDO POR UMA QUINONA EM CÉLULAS DE LINHAGENS DE NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

Bigolin A, Maioral MF, Stefanes NM, Jacques AV, Santos-Silva MC

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: As neoplasias hematológicas, que incluem as leucemias agudas e o mieloma múltiplo, compreendem um grupo heterogêneo de doenças originadas a partir da proliferação anormal e descontrolada de uma célula clonal neoplásica de origem hematopoiética. Não é incomum a observação de células neoplásicas que desenvolvem resistência aos fármacos utilizados e pacientes que apresentam morbidade associada ao uso de quimioterápicos. **Objetivo:** Dessa forma, há a necessidade de se investigar novas estruturas para o desenvolvimento de fármacos que tenham maior eficiência em induzir morte apenas nas células tumorais, que sejam de fácil administração, que não causem resistência e com poucos ou insignificantes efeitos adversos. **Método:** Sabe-se que desde os tempos antigos, os produtos naturais têm desempenhado um papel notável em todo o mundo no tratamento e prevenção de doenças humanas. Uma classe de compostos fenólicos de origem natural, as quinonas, possui uma vasta gama de propriedades farmacológicas, dentre elas a atividade antitumoral. Assim, como estudos em química medicinal e em atividade citotóxica apontam ampla aplicabilidade das quinonas contra células tumorais, nesse estudo foi investigado o mecanismo citotóxico de um composto (primina, GE2) pertencente a essa classe química, para esse que possa servir de estratégia no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento das neoplasias hematológicas. **Resultados e discussão:** Os resultados encontrados para a quinona GE2 indicam que a apoptose possivelmente é ativada pelas vias intrínseca e extrínseca nas células K562, Jurkat e MM.1S. A razão Bcl-2/ Bax foi invertida após o tratamento com o composto GE2 em todas as linhagens celulares estudadas e essa inversão sugere o envolvimento da via intrínseca na sinalização da apoptose. Enquanto que o envolvimento da via extrínseca é observado pelo aumento da expressão do receptor Fas nas células K562, Jurkat e MM.1S de 68%, 69% e 70%, respectivamente. Após o tratamento com GE2, a maior expressão de caspase-3 (acréscimo de 15% nas células K562, 34% nas células Jurkat e 78% nas células MM.1S) complementa a compreensão do envolvimento de ambas a vias de sinalização na morte celular. Além disso, o aumento da expressão do fator indutor da apoptose (AIF) nas três linhagens celulares após o tratamento com o composto GE2 também sugere outro mecanismo relacionado à apoptose. A liberação de AIF da mitocôndria, parece estar relacionada com a diminuição do potencial mitocondrial observado nas três linhagens celulares utilizadas neste estudo. Ainda, a diminuição de Ki-67 (marcador de proliferação celular) em 44% nas células K562 e 7% nas células Jurkat é um efeito interessante para um protótipo de fármaco antiproliferativo, como o composto GE2. Por fim, a quinona GE2 apresentou excelente seletividade para as células neoplásicas quando comparada com o tratamento em células não neoplásicas. Em vista desses resultados, a quinona GE2 é um composto importante como modelo na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos antineoplásicos.

319. MALFORMAÇÃO ARTERIOVENOSA CEREBRAL EM PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA B E ACOMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Freja AFG, Catelli DH, Vargas A, Molin CF, Durigon G, Ludwig MV, Teixeira BB, Bosi GR, Pereira MP, Zaltron RF, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: As malformações arteriovenosas cerebrais (MAVc) consistem em um conglomerado de vasos com características estruturais alteradas. O alto fluxo sanguíneo e o estresse hemodinâmico predispõem ao recrutamento vascular, arterialização das estruturas venosas e gliose reacional. Sua patogênese está relacionada ao desenvolvimento anômalo do próprio sistema vascular cerebral, embora a etiologia exata ainda seja controversa. A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma neoplasia que pode comprometer diferentes órgãos ou sistemas, cuja incidência de novos casos é de 30 casos/ 1.000.000 no Brasil. O acometimento do sistema nervoso central (SNC) ocorre em 3 a 8% dos casos ao diagnóstico. **Relato de caso:** EDRF, 17 anos, masculino, previamente hígido, iniciou com sintomas de cansaço, astenia, adinamia, com cerca de 1 mês de evolução. Hemograma inicial apresentou 82 mil leucócitos totais, com 90% de blastos. Foi transferido para este hospital, onde foi realizado o diagnóstico de LLA B comum, cariótipo normal. Não apresentava qualquer sinal focal ou outra alteração ao exame clínico neurológico, mas no segundo dia do protocolo quimioterápico BFM 2002 apresentou ptose palpebral à direita. Punção lombar diagnóstica realizada nesta ocasião demonstrou acometimento do SNC, com líquor apresentando 81% de blastos. Ressonância nuclear magnética encefálica (RMN) realizada logo a seguir evidenciou uma lesão frontal direita com caraterísticas sugestivas de MAVc, com cerca de 4 cm de diâmetro e localização prévia ao corno anterior do ventrículo lateral direito, e áreas adjacentes de hipersinal em T2/FLAIR sugestivas de gliose, grau 2 de Spetzler-Martin. Solicitada angiorressonância cerebral, que corroborou estes achados, e a avaliação neurocirúrgica considerou a lesão inoperável na fase inicial do tratamento da leucemia. O paciente também foi avaliado pela equipe da Neurologia Endovascular, que considerou a possibilidade de embolização da MAVc. Entretanto, os riscos relacionados a esta abordagem, seja por hematoma no sítio de punção ou sangramento da própria MAVc durante sua manipulação, foram considerados excessivos, optando-se por manejo conservador e manutenção do nível de plaquetas acima de 50 mil, às custas de transfusões. Atualmente, o paciente encontra-se ao término da fase 1 da indução do protocolo BFM 2002, atingindo remissão hematológica ao medulograma no D33, porém com persistência de doença residual mínima detectável. **Discussão:** A MAVc é uma entidade clínica pouco frequente, apresentando prognóstico favorável e habitualmente não complicado por hemorragias. No entanto, quando ocorrem, o desfecho clínico habitual é catastrófico. A plaquetopenia habitual nas fases de diagnóstico e tratamento desta condição dificultam o manejo desta alteração vascular encefálica. Não encontramos relato na literatura sobre o acometimento por MAVc em pacientes portadores de leucemia aguda, motivo pelo qual descrevemos este caso.

320. DIABETES INSIPIDUS CENTRAL COMO FORMA DE ALERTA PARA O HEMATOLOGISTA

Vargas A, Weber CS, Catelli DH, Amaral SND, Girardi AM, Lima AD, Rech TH, Riegel M, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O diabetes insipidus (DI) é uma síndrome caracterizada pela incapacidade de concentração urinária devido à deficiência do hormônio antidiurético (ADH) que acarreta a excreção de volumes anormalmente

elevados de urina diluída. Em se tratando de leucemias, o envolvimento do sistema nervoso central é frequente. Contudo, a associação entre tais patologias é rara e parece conferir um pior prognóstico; o envolvimento hipofisário é descrito em apenas 0,6% dos casos de leucemia mieloide aguda (LMA); entretanto, faltam dados que correlacionem a verdadeira prevalência dessa associação. **Objetivo:** Descrever o caso clínico de um paciente de 66 anos cuja primeira manifestação da LMA foi o DI. **Relato de caso:** D.P.C.C, masculino, 66 anos, branco, diagnosticado com LMA mielomonocítica (M4), cariótipo 45, XY, -5, t(3, -7, -14), del(12q), r(18), encaminhado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) para seguimento. Na admissão, contagem leucocitária de 206 mil (74% de blastos), hemoglobina de 6,6 g/dL e plaquetas de 340 mil, sem anormalidades em exames de função renal e eletrólitos. Com menos de 24 horas de internação, evoluiu com piora do padrão ventilatório e instabilidade hemodinâmica, sendo transferido a Unidade de Terapia Intensiva (UTI), iniciado esquema antibiótico e leucoaférese de urgência passou a apresentar confusão mental, rebaixamento do sensório e hipernatremia aguda (161 mEq/L) associada a polidipsia e poliúria. Em anamnese com familiares, descobriu-se aumento significativo da ingesta hídrica nos dois meses que antecederam a internação. Hipótese diagnóstica de diabetes insipidus (DI) foi confirmada, com osmolaridade urinária de 143 mOsm/L, densidade urinária de 1005 e sódio urinário de 28 mmol/L. Realizado teste terapêutico com acetato de desmopressina (DDAVP) 4 mcg com diminuição importante da diurese nas horas subsequentes e aumento da densidade e osmoloridade urinária, firmando o diagnóstico de DI de origem central. Realizada tomografia de crânio que não evidenciou lesões encefálicas, nem mesmo em região hipofisária. Após 5 dias da internação, com estabilização do quadro clínico, iniciou quimioterapia com daunorrubicina e citarabina. Evoluiu com episódios repetidos de hipernatremia e rebaixamento do sensório, responsivos ao manejo instituído para correção hidroeletrolítica e ajustes de dose do DDAVP; porém, em decorrência da neutropenia apresentou quadro séptico grave que culminou em óbito. **Conclusão:** A relação temporal entre DI e leucemia é variável, podendo preceder, seguir, apresentar-se concomitante e também pode ser a primeira manifestação de uma recaída. A gênese dessa associação ainda não é totalmente conhecida. Postula-se que fatores genéticos associados à monossomia do cromossomo 7 ou alterações do 3, respondam pelo desenvolvimento do DI. O mecanismo que explica a associação com a del (7) é a expressão anormal do gene responsável pela tradução da proteína GP 130, uma glicoproteína da superfície dos granulócitos, responsável pela migração de neutrófilos, cuja desregulação predispõe ao DI. O envolvimento do cromossomo 3 decorre de quebras (3q26) que alteram a tradução da proteína EVI-1, necessária para o desenvolvimento neural e para o funcionamento adequado da neuro-hipófise. Nosso caso é um alerta para hematologistas, clínicos e intensivistas a cerca da gravidade desta associação.

321. APRESENTAÇÃO ATÍPICA DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Pereira MP, Catelli DH, Bosi GR, Teixeira BB, Zaltron RF, Freja AFG, Vargas A, Durigon G, Molin CF, Ludwig MV, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Objetivo: Descrever o caso de um paciente acometido por leucemia linfoblástica aguda com características atípicas, levando ao retardo no diagnóstico. **Relato de caso:** Paciente masculino, 23 anos, encaminhado para ambulatório de Hematologia Geral com o diagnóstico de púrpura trombocitopênica imunológica (PTI) refratária a corticoide, diagnosticada em avaliação laboratorial após atendimento médico em sua cidade de origem, por quadro de dor lombar após queda de cavalo ocorrida em dezembro de 2015. Paciente previamente hígido, com relato de perda de peso e gengivorragia desde fevereiro daquele ano. Exame físico normal. Hemograma da chegada com hemoglobina de 9,4 g/dL, leucócitos 5.820 µ/L (5% bastões, 71% segmentados, 1% eosinófilos, 0% basófilos, 12% monócitos e 11% linfócitos), plaquetas de 20.000 µ/L com VPM: 10,2 fL. Tomografia (TC) realizada em serviço externo com evidência de lesões osteolíticas em pelve. O paciente foi internado para seguimento de investigação de neoplasia metastática. Nos exames laboratoriais subsequentes, apresentava cálcio corrigido de 11,7 mg/dL, função renal, hepática, coagulação e vitamina B12 normais, sorologias negativas, alfa-fetoproteína de 1,1 ng/mL (VR: até 7 ng/mL), PTH de 38 pg/mL e eletroforese de proteína sérica e urinária sem pico monoclonal. TC cervical com linfonodos cervicais bilaterais, o maior em situação supraclavicular esquerdo e lesões osteolíticas disseminadas. TC de abdome total com baço medindo 15,9 cm no maior eixo, com aspecto homogêneo, sem linfonodomegalias e incontáveis lesões osteolíticas na coluna lombar e ossos da bacia. TC de tórax com lesões osteolíticas apenas, sem linfonodomegalias. Ecografia de tireoide e de testículo normais. Biópsia de medula óssea realizada na topografia de uma lesão lítica apresentou resultado acentuadamente hipercelular, com infiltração difusa por linfoma linfoblástico/ leucemia linfoblástica aguda expressando imunofenótipo B (CD20+). Cariótipo normal. Iniciado protocolo quimioterápico HyperCVAD. Paciente evoluiu com melhora clínica inicial ao tratamento, porém atualmente encontra-se em protocolo de resgate IDAFLAG por progressão da doença. **Conclusão:** Relatamos um caso de apresentação atípica de leucemia linfoblástica aguda com lesões osteolíticas disseminadas e hipercalcemia grave. Há poucos relatos de casos de LLA com essa apresentação atípica, sendo a mesma mais comumente descrita em crianças. Na LLA com hipercalcemia e lesão osteolítica, a ausência de blastos no sangue periférico ocorre com frequência, dificultando o diagnóstico.

322. IMUNOFENOTIPAGEM X PROGNÓSTICO EM LEUCEMIAS MIELOIDES AGUDAS: AVALIAÇÃO DE ESTUDOS DE COORTE

Menezes DL, Costa AFO, Pinheiro LHS, Junior DPL, Schimieguel DM

Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

Objetivos/ justificativa: A despeito da constante evolução da terapêutica, as leucemias mieloides agudas (LMA) continuam sendo neoplasias hematológicas com mau prognóstico e baixa resposta ao tratamento. Alguns marcadores imunofenotípicos estão associados ao parecer e na previsão da sobrevida dos pacientes com LMAs. No entanto, existe ainda necessidade de melhorar a estratificação de risco desses pacientes para direcionamento mais preciso da terapêutica. O estudo de novos biomarcadores pode ser uma alternativa no aprimoramento da classificação dos subtipos de LMAs, pois a expressão desses antígenos pode estar diretamente associada à heterogeneidade funcional das células afetadas e consequentemente à resposta terapêutica e sobrevida. Diante do exposto, o objetivo desse trabalho foi analisar os estudos de coorte selecionados em uma revisão sistemática para buscar novos marcadores imunofenotípicos não dispostos no painel do grupo europeu EuroFlow (2012) e sua correlação com prognóstico e sobrevida de portadores de LMAs. **Material e métodos:** A metodologia baseou-se no *Preferred reporting items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), com busca de estudos realizados entre o período de janeiro de 2012 a setembro de 2015. A qualidade metodológica de cada estudo selecionado foi avaliada utilizando o *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). **Resultados:** Ao final da pesquisa, foram selecionados 5 estudos que descreveram a expressão de 7 imunomarcadores em LMAs envolvidos — na mediação da citotoxidade e indução da apoptose em granulócitos, monócitos e linfócitos (CD262, CD263, TNFR1); migração celular, adesão e transdução de sinais químicos (CD87); diferenciação e proliferação celular (CD135); leucemogênese e manutenção celular (CD133); e desenvolvimento da hematopoese, *homing* celular e organização do sistema imunológico (CXCR4). Todos os antígenos estudados apresentaram menor sobrevida global associada à sua alta expressão, caracterizando um mau prognóstico, com exceção do CD263, que apresentou uma sobrevida global aumentada associado aos casos de risco favorável. **Discussão:** Os resultados desse estudo demonstram que, apesar dos progressos no tratamento das LMAs, a sobrevida global dos pacientes ainda é muito baixa, sendo que pouco mais de 25% dos adultos sobrevivem mais de 3 anos, e tem possibilidade de cura. Dessa forma, a identificação precisa dos pacientes que poderão apresentar baixa resposta com terapias convencionais é importante como dado auxiliar nas pesquisas de novos protocolos terapêuticos. A maioria dos artigos selecionados indicou uma associação negativa entre a expressão elevada do antígeno e a sobrevida dos pacientes. Foi possível perceber que a maioria dos imunomarcadores encontrados nesta pesquisa tiveram um importante papel na adesão celular e outras funções, como apoptose e leucemogênese, o que pode auxiliar na conexão destes mecanismos envolvidos e prognóstico. **Conclusão:** Percebeu-se-se a partir desse estudo a importância da realização de estudos avaliando novos marcadores imunofenotípicos para leucemias mieloides agudas, o que poderá auxiliar no entendimento da biologia das células neoplásicas e no emprego de estratégias terapêuticas mais precisas e diretas, de forma a melhorar a sobrevida e prognóstico e aumentar a probabilidade de cura dessas neoplasias.

323. ADIÇÃO DE EXAMES GENÉTICOS E CITOGENÉTICOS NA CARACTERIZAÇÃO DE UM CASO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PROPICIAM A MEDICINA PERSONALIZADA

Noronha TR[a], Mitne-Neto M[b], Chauffaille ML[a,b]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: As doenças onco-hematológicas (DOH) são caracterizadas por alterações genéticas e epigenéticas que alteram o ciclo de vida normal das células hematopoiéticas. Dentre as DOH, a leucemia mieloide aguda (LMA) é a mais frequente em adultos e é resultante de lesões genéticas somáticas nas células progenitoras hematopoiéticas. Os estudos genéticos identificam alterações que auxiliam o diagnóstico, prognóstico, escolha do tratamento e o monitoramento da doença. Contudo, parte dos casos não apresenta anormalidades aos exames habituais, tais como o cariótipo (KT) e FISH. Nesse cenário, a incorporação de novos exames torna-se necessária para contemplar diversas alterações genéticas. **Objetivos:** Este relato destaca o acréscimo do SNP array (CytoScan HD®) e *next generation sequence* (NGS), painel de 19 genes (Ion AmpliSeq™AML Research Panel), ao KT da medula óssea (MO), de uma paciente de 76 anos com diagnóstico de LMA. **Materiais e métodos:** Os exames investigativos apresentavam Hb: 11 g/dL; VCM: 102,3 fL; GB: 58.600/mm^3 (blastos: 80%); PLT: 104.000/mm^3; mielograma hipercelular com 67% de blastos com presença de grânulos. Imunofenotipagem confirmou marcadores da linhagem mieloide e foi classificada como LMA com maturação (OMS 2016). KT: 46,XX [20]; SNP array: ganhos em mosaico no cromossomo 19 (arr[hg19] 19p13.3p13.11(260,911-19,115,751) × 2-3 e 19q13.3 1q13.33(44,557,618-50,672,114) × 2-3); NGS: mutações nos genes ASXL1, IDH2 e NPM1. A observação das alterações genéticas por diferentes métodos (KT, SNP array e NGS) e com especificidade e sensibilidade diversas traz ampliação e profundidade de informações relevantes. O SNP array é um método genômico que avalia todos os cromossomos simultaneamente, sem a necessidade de divisão celular, detecta perdas e ganhos de material genético com alta resolução, além de detectar dissomia uniparental (UPD). A UPD ocorre quando se perde um alelo e se duplica o outro. Regiões de UPD podem conter, em estado de homozigose, genes mutados, metilados e genes supressores de tumor. A desvantagem do SNP array é não detectar translocações equilibradas e poliploidia. **Resultados e discussão:** Neste estudo, o SNP array detectou ganhos em mosaico (adquirido) no cromossomo 19 que não foi detectável pelo KT. Ganhos no cromossomo 19 estão relacionados a patologias mieloides e à região 19q13, rica em genes, incluindo o AKT2, CCE1 (cyclin E), MLL2, entre outros, que têm relação com tumores sólidos e estão sob investigação nas DOH e talvez não sejam *driver mutations*. O NGS é uma metodologia que permite sequenciar simultaneamente diversos genes relacionados com a doença. As variantes encontradas por NGS são consideradas como mutações somente após serem confrontadas com bancos de dados de mutações somáticas. Neste estudo, o NGS permitiu detectar 3 genes com mutações somáticas, ASXL1, IDH2 e NPM1. As mutações nos genes NPM1 e IDH2 são indicativas de prognóstico favorável enquanto aquela no gene ASXL1 é desfavorável. É interessante destacar que, pelos exames habituais, o prognóstico foi classificado como de risco intermediário, enquanto que, com os resultados do SNP array e NGS, ele passa a ser desfavorável. **Conclusão:** Devido à heterogeneidade das DOH, a expectativa é que a avaliação desse conjunto de dados possa, no futuro próximo, individualizar o tratamento e oferecer condições para o manejo ideal visando cura, por meio de uma medicina personalizada.

324. IMPORTÂNCIA DO DIAGNÓSTICO PRECOCE DE MUCORMICOSE EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Baldissera R[a], Mazotti F[a], Nielson JO[a], Grassato AR[a], Cardoso RB[b], Gigek TCO[b], Messias MBBF[a], Pellucio DCM[b]

[a] *Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil*
[b] *Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil*

Introdução: A incidência e prevalência das infecções fúngicas oportunistas vêm aumentando em decorrência de tratamentos imunossupressores, como quimioterapia e transplante de medula óssea nas doenças onco-hematológicas. Atualmente, esses são o principal fator de risco devido à imunossupressão prolongada. A mucormicose é uma micose profunda causada pelo zigomicetos, da ordem dos mucorales, e em 70% dos casos pelo agente etiológico *Rhizopus arrhizus*. Na maioria dos casos, apresenta-se na forma rino-órbito-cerebral, podendo haver disseminação para outros órgãos, como por exemplo pulmões e fígado. A mortalidade da mucormicose é de aproximadamente 90%. **Relato de caso:** Paciente masculino, 15 anos, com queixa de fraqueza, mialgia, cansaço e manchas roxas. Ao exame físico: regular estado geral, mucosas descoradas, ausência de linfadenomegalias e visceromegalias. O hemograma evidenciou leucocitose extrema de 425.000/mm^3 leucócitos com 92% de células blásticas. Mielograma e imunofenotipagem evidenciaram o diagnóstico de leucemia mieloide aguda com diferenciação mínima (LMA-M0). Iniciado tratamento de indução de remissão com quimioterapia mielossupressora. Durante uma segunda fase de neutropenia prolongada, após novo ciclo de quimioterapia, apresentou edema de face em região maxilar direita com edema periorbital ipsilateral, obstrução nasal, rinorreia e presença de lesão ulcerada em palato. Concomitantemente, tosse seca e queda do estado geral. Tomografia computadorizada de seios da face mostrou velamento de seios maxilares com pansinusite e áreas de necrose em septo nasal. Sendo feita hipótese diagnóstica de mucormicose. Tomografia computadorizada de tórax evidenciou grande lesão pulmonar de aspecto arredondado, em vidro fosco, em lobo pulmonar inferior direito. Iniciadas anfotericina B, na dose de 50 mg/dia e drenagem endoscópica com debridamento cirúrgico de seios da face. A análise microbiológica e anatomopatológica do material mostrou hifas características dos zigomicetos. O paciente recebeu um total de 2 g de anfotericina B, com resolução do quadro de sinusopatia e do acometimento pulmonar. Porém, em decorrência da não obtenção de remissão da leucemia, durante retratamento houve reativação da infecção fúngica com grande comprometimento clínico, evoluindo precocemente para óbito. **Discussão e conclusão:** Este caso demonstra que condições de imunossupressão profunda podem levar a infecções oportunistas graves como a mucormicose. A suspeição precoce em situações de risco como neutropenia prolongada deve levar à imediata introdução do tratamento, mesmo antes da confirmação histopatológica, devido às altas taxas de mortalidade associadas a esse tipo de micose profunda. Essas medidas, associadas à correção dos fatores de risco como a recuperação da neutropenia, diminuição da saturação sérica de ferro e suspensão da imunossupressão, são fundamentais para diminuir a alta morbimortalidade associada a essa patologia.

325. TRISSOMIA DE 21 ISOLADA COMO ALTERAÇÃO ADQUIRIDA EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: ASPECTOS PROGNÓSTICOS E REVISÃO DA LITERATURA

Sant'anna LP[a], Chaves TS[b], Lisboa VC[c], Lucena SBG[d], Ornellas MH[c,e], Thiago LS[f], Maioli MCP[a,d], Bastos EF[b,g]

[a] *Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Laboratório de Citogenética, Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[c] *Laboratório de Citometria Clínica, Departamento de Patologia Geral, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[d] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[e] *Departamento de Patologia e Laboratórios (DPL), Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[f] *Laboratório de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[g] *Laboratório de Citogenética, Centro de Genética Médica, Instituto Fernandes Figueira (IFF), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução e objetivo: A trissomia de 21 é considerada uma das 5 alterações numéricas mais frequentes em neoplasias humanas, ocorrendo na maioria dos casos como alteração adicional. Postula-se que o achado esteja relacionado a uma maior expressão de genes envolvidos no processo tumorigênico. A incidência, como anormalidade isolada, varia de 0,3% a 0,6% em todos os pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA), preferencialmente dos tipos M2 e M4. Esta alteração parece estar associada a um prognóstico desfavorável, embora sejam necessárias maiores observações. Neste trabalho, apresentaremos um caso de LMA mielomonocítica com trissomia do cromossomo 21 (+21) em acompanhamento no Serviço de Hematologia do Hospital Universitário

Pedro Ernesto. **Metodologia:** Revisão de prontuário com coleta de dados clínicos e laboratoriais. **Relato de caso:** Um homem de 53 anos, previamente hígido, foi admitido com história de gengivite de início há 3 semanas. Apresentava hipertrofia gengival com sangramento discreto, febre e o hemograma revelou anemia (Hb: 9,9 g/dL), leucocitose importante (334.000/mm^3), trombocitopenia (28.000/mm^3) com a presença de células imaturas na hematoscopia. O mielograma mostrou infiltração monomórfica da medula óssea por blastos com características morfológicas da linhagem mieloide. O estudo da imunofenotipagem apresentou: 94% de blastos CD34+ (12%), CD117+, HLA-DR+ heterogêneo, CD13+++, CD64+/-, CD36-/+, CD15+ heterogêneo, CD33+(48%), cyMPO+, CD123++, CD38++, CD71+ fraco, CD11b-, CD16-, CD25-, CD4-, CD14-, CD7-, CD5-, CD2-, CD56-, CD22-, CD19-, CD20-, CD10-, cyCD3-, cyCD79a-, nuTdT-, CD45+ intermediário, FSC/SSC alto, compatível com leucemia mielomonocítica aguda. O estudo molecular foi negativo para mutações em FLT3, NPM e cKIT. Avaliação citogenética identificou presença de um cromossomo 21 extra nas 20 metáfases analisadas, cariótipo 47, XY, +21 [20], sendo interpretado como uma alteração somática, uma vez que não se trata de um portador de síndrome de Down. O paciente recebeu inicialmente hidroxiureia, visando a citoredução da leucometria, e antibioticoterapia de amplo espectro para tratamento da neutropenia febril. Posteriormente, iniciou tratamento quimioterápico com esquema 7+3 (citarabina e daunorrubicina). Atualmente encontra-se em fase de consolidação com altas doses de citarabina, mantendo-se em remissão completa. **Discussão:** O paciente apresenta vários critérios de prognóstico favorável, como idade < 60 anos, *performance status* < 2 e ausência de antecedente de doença hematológica, quimioterapia ou radioterapia associada a ausência de mutações em FLT3 e cKIT e ao subtipo morfológico (LMA M4). Entretanto, a literatura sugere que a presença de +21 isolada em casos de leucemias mieloides agudas represente um fator de mau prognóstico. Nosso paciente vem apresentando boa resposta à quimioterapia padrão até o presente momento. **Conclusão:** Assim sendo, e considerando que essa anormalidade citogenética tem baixa frequência, será necessário a observação de um maior número de casos antes que possa ser, de fato, considerada como um fator de pior prognóstico, e se possa propor uma abordagem terapêutica mais adequada.

326. INCIDÊNCIA ATÍPICA DE LEUCEMIAS AGUDAS EM ADULTOS

Fernandes ALM[a], Diniz LFB[a,b], Inácio IS[a], Carvalho TXM[a]

[a] *Hospital Regional de Juazeiro (HRJ), Juazeiro, BA, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*

Objetivos: As leucemias agudas se caracterizam pela proliferação clonal e pelo bloqueio maturativo das células hematopoiéticas, havendo substituição da medula óssea por células neoplásicas. Elas são amplamente classificadas como mieloide ou linfoide a partir da avaliação do sangue periférico e da medula óssea. O uso sistemático da imunofenotipagem nas leucemias agudas resulta no reconhecimento de alguns subtipos, cuja identificação não é possível apenas por critérios morfológicos e citoquímicos. O presente estudo visa contribuir para o conhecimento da incidência das leucemias agudas, através do levantamento epidemiológico dos subtipos diagnosticados no Hospital Regional de Juazeiro (HRJ), utilizando a técnica de imunofenotipagem de sangue ou medula. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo descritivo, realizado a partir da análise retrospectiva dos prontuários de pacientes diagnosticados com leucemia aguda no HRJ-BA, no período de dezembro de 2014 a junho de 2016. A amostra foi composta por todos os novos casos de leucemia aguda no período em questão, incluindo pacientes com idade maior ou igual a 15 anos, uma vez que o serviço de Hematologia do HRJ-BA não atende à população pediátrica. O diagnóstico foi feito a partir de imunofenotipagem de amostra da medula óssea ou sangue periférico dos pacientes com achados clínicos e laboratoriais sugestivos de leucemia aguda. **Resultados:** No período de 2014 a 2016, 22 pacientes foram diagnosticados com leucemia aguda. Houve um predomínio do sexo masculino, com 12 casos contra 9 do sexo feminino. A distribuição do tipo de leucemia aguda ocorreu da seguinte forma: 9 casos de leucemia mieloide aguda (LMA, 40,9%); 8 casos de leucemia linfoide aguda (LLA, 36,3%); 4 casos de leucemia aguda bifenotípica (LMB) mieloide/linfoide T (18,1%); e 1 caso de leucemia aguda de células dendríticas (4,5%). Dentre os casos de LLA, 4 pacientes apresentaram blastos das linhagem linfoide B (50%) e outros 4, blastos da linhagem linfoide T (50%). **Discussão:** No presente estudo observou-se uma incidência semelhante entre os casos de LMA e LLA. Tal achado vai de encontro à maioria das estatísticas, que trazem a LMA como a leucemia aguda mais comum na população adulta, sendo a LLA bem mais frequente entre os pacientes pediátricos. Destacou-se também a elevada incidência de LAB nos pacientes estudados (18,1%), uma vez que se trata de um subtipo raro que corresponde a pouco mais de 5% das leucemias agudas em adultos. Em 1 paciente foi diagnosticada leucemia aguda de células dendríticas, uma entidade extremamente rara, com número de relatos inferior a 100 na literatura, tendo sido este o primeiro caso verificado no serviço em questão. **Conclusão:** Verifica-se uma distribuição atípica dos tipos de leucemias agudas diagnosticadas no HRJ-BA, havendo inclusive uma maior incidência de leucemias com prognóstico desfavorável em adultos quando comparadas à LMA, tipo geralmente mais comum na população adulta. Tais achados implicam a necessidade da realização de estudos epidemiológicos que analisem fatores locais que possam ter implicância em tal distribuição.

327. ALTA INCIDÊNCIA DE LEUCEMIAS AGUDAS DE FENÓTIPO MISTO EM UMA POPULAÇÃO AMBIENTALMENTE EXPOSTA A AGROTÓXICOS

Diniz LFB[a,b,c], Fernandes ALM[b], Carvalho TXM[b], Inacio IS[b], Santos HHM[d]

[a] *Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*
[b] *Hospital Regional de Juazeiro (HRJ), Juazeiro, BA, Brasil*
[c] *Hospital de Ensino Dr. Washington Antônio de Barros (EBSERH), Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*
[d] *Instituto de Ciências da Saúde (ICS), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil*

Introdução e objetivos: Leucemia aguda bifenotípica (LAB) é um subtipo de leucemia com linhagem ambígua, cuja população de células malignas expressa marcadores de duas linhagens diferentes simultaneamente (mieloide e linfoide), os quais só podem ser identificados com a realização da imunofenotipagem. As LAB são doenças raras, responsáveis por pouco mais de 5% das leucemias agudas em adultos. O presente estudo visa contribuir para o conhecimento da incidência das LAB, através do levantamento epidemiológico dos casos diagnosticados no Hospital Regional de Juazeiro (HRJ) – BA. **Material e métodos:** Foi realizado um estudo descritivo a partir da análise retrospectiva dos prontuários de pacientes diagnosticados com LAB no HRJ-BA, no período de dezembro de 2014 a junho de 2016. A amostra foi composta por todos os novos casos de leucemia aguda bifenotípica no período em questão, incluindo pacientes com idade maior ou igual a 15 anos. O diagnóstico foi feito a partir de imunofenotipagem de amostra da medula óssea ou sangue periférico dos pacientes com achados clínicos e laboratoriais sugestivos de leucemia aguda. **Resultados:** Durante o período de estudo (2014 a 2016), 4 pacientes foram diagnosticados com leucemia aguda bifenotípica, diante de um total de 22 casos de leucemia aguda. O paciente mais jovem apresentava 21 anos ao diagnóstico e o mais velho, 56 anos. Dos 4 casos, 3 pacientes eram de sexo masculino. Todos os pacientes possuíam o imunofenótipo T linfoide e mieloide. **Discussão:** No presente estudo, observou-se que as LAB foram responsáveis por 18% das leucemias agudas diagnosticadas. Tal achado chama atenção por tratar-se de uma incidência bem superior àquela descrita na literatura. Uma hipótese para tal achado seria a exposição ambiental a agrotóxicos, uma vez que a região analisada é predominantemente agrícola e a população estudada é exposta a esses produtos direta e indiretamente. Além disso, houve uma apresentação completamente atípica no que se refere aos imunofenótipos verificados. O imunofenótipo mais recorrente na LAB consiste na coexpressão de marcadores B linfoide e mieloide, e menos frequentemente na de marcadores T linfoide e mieloide. Contudo, 100% dos casos diagnosticados apresentavam este último imunofenótipo. **Conclusão:** Pode-se observar uma elevada incidência de LAB no HRJ-BA durante o período descrito. Além disso, destaca-se a dominância do imunofenótipo T linfoide e mieloide nos casos apresentados. Faz-se necessários a avaliação e o relato do modo como tais pacientes responderam ao tratamento instituído, de forma a contribuir para o conhecimento não apenas da incidência da LAB, mas também da terapêutica da mesma.

328. LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM CARIÓTIPO TETRAPLOIDE: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, LABORATORIAIS E DESFECHO CLÍNICO

Silva FB, Machado-Neto JA, Koury LCA, Lazari JC, Bertini VHLL, Simões BP, Rego EM, Traina F

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) constitui um grupo heterogêneo de doenças hematológicas, caracterizado por expansão de blastos mieloides no sangue periférico ou medula óssea. As anormalidades citogenéticas adquiridas ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes com LMA e são definidas como fator prognóstico de maior impacto na resposta a indução de terapia e sobrevida desse grupo de pacientes. O cariótipo tetraploide é uma anormalidade rara em LMA e a implicação prognóstica ainda não é bem definida. **Objetivo:** Descrever características clínicas, laboratoriais e o desfecho clínico de 3 casos raros de pacientes com diagnóstico de LMA com cariótipo tetraploide. **Métodos:** A citogenética convencional e bandeamento G foram realizados em amostras de medula óssea (MO) ao diagnóstico e antes de qualquer tratamento, e os resultados foram descritos de acordo com o ISCN 2013. **Resultados: Caso 1:** Paciente do sexo feminino, 28 anos, com diagnóstico de leucemia mielomonocítica aguda apresentou hemograma com Hb: 6,9 g/dL; neutrófilo: $6{,}8\times10^9$/L; plaquetas: 33×10^9/L; leucócitos: $47{,}8\times10^9$/L; e 88% de blastos na MO. A análise de citogenética revelou 92 < 4n >, XXXX, -4, -5, +6, -7, -11, +12, -13, -14, +15, -17, -21, t(9; 22) (q34q11) × 2[cp20] e a presença do gene de fusão *BCR-ABL1* (isoforma p190) foi confirmada por RT-PCR. A paciente recebeu dois ciclos de terapia de indução com a daunorrubicina e citarabina (3+7); associada com metotrexato, citarabina e dexametasona até o desaparecimento de blastos no sistema nervoso central. No segundo ciclo de indução, paciente iniciou o dasatinibe. A paciente atingiu remissão hematológica completa e recebeu transplante de células-tronco relacionado HLA compatível. Seis meses após o diagnóstico, ela permanece em remissão completa. **Caso 2:** Paciente do sexo feminino, 23 anos, com diagnóstico de leucemia monocítica aguda, apresentou hemograma com Hb: 7,8 g/dL; neutrófilo: $0{,}9\times10^9$/L; plaquetas: 136×10^9/L; leucócitos: $1{,}9\times10^9$/L; e 54% de blastos na MO. A análise de citogenética evidenciou um cariótipo 92~96, XXXX, t(1;19) (p13; p13) × 2, dic(10; 11) (p11.2; p11.2) × 2[20]. A paciente recebeu 2 ciclos de terapia de indução com a daunorrubicina e citarabina (3+7) e apresentou remissão hematologica completa após o primeiro ciclo de indução. Após consolidação com citarabina, a paciente recebeu transplante autólogo de células-tronco e, 5 meses após o transplante, permanece em remissão completa. **Caso 3:** Paciente do sexo feminino, 51 anos, apresentou hemograma com Hb: 8 g/dL; neutrófilo: $7{,}9\times10^9$/L; plaquetas: 34×10^9/L; leucócitos: $10{,}7\times10^9$/L e 88% de blastos na MO. A análise de citogenética revelou 81~91, XXXX, dic(1; 9) (q10; q10), i(2) (q10) [20]. A paciente recebeu um ciclo de terapia de indução com a daunorrubicina e citarabina (3+7) e foi a óbito durante aplasia medular. **Conclusões:** O relato desses casos raros de LMA com tetraploidia são importantes para definir a incidência local e melhor avaliar o impacto dessas lesões cromossômicas na resposta às terapias, prognóstico e sobrevida desse grupo de pacientes. **Financiamento:** CNPq e FAPESP.

329. INCIDENCE OF CARDIAC FAILURE IN ACUTE PROMYELOCITIC LEUKEMIA – RESERCH PROJECT OF UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Casas PHFDCL, Quemelli RP, Ribeiro DMC, Glória ABF, Fagundes EM

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil

Background: Acute promyelocitic leukemia (APL) is a subtype of acute myeloid leukemia (AML) with peculiar clinical and morphological characteristics, the defining genetic alteration, the t(15; 17), and the molecular rearrangement PML/RARα; the presence of coagulation disorders is also noteworthy, which determined a high incidence of bleeding complications. The treatment in this Institution follows the International Consortium Protocol (IC-APL) including the use of all-trans retinoic acid and chemotherapy (anthraciclyne mainly). **Aims**: To evaluate the cardiotoxicity related to the protocol, the clinical development of cardiac heart failure (CHF) and the risk factors. **Material and methods**: The data from all 33 patients included from 2006-2016 in the IC-APL protocol, based on echocardiogram, mainly in the difference of left ventricular ejection fraction accompanied the clinical diagnosis of CHF, and signs of diastolic distinction, will be reviewed and analyzed. According to the protocol, all patients had their heart function assessed before induction. Older age (≥ 70 years), prior/sequential anthracycline/mitoxantrone (anthraquinone) therapy, and cardiac disease/hypertension were evaluated as risk factors for the development of CHF. **Results**: Von Hoff noted in 1979 that the use of anthraciclyne was complicated by the development of heart failure, which was further confirmed by subsequent analyses of trials. Those trials show that the toxicity was related to dose accumulation and other factor such as age, prior therapies, time of infusion, and prior cardiac comorbidities. Specific studies in these populations were conducted as in GIMEMA group, using the AIDA protocol and followed-up for seven years. It was found that EF within normal limits (EF 56% in the AIDA group vs. 59% in the control group, $p = 0.01$). However, parameters of diastolic dysfunction were significantly impaired in the AIDA group (E/A ratio: 1.04 in the AIDA group vs. 1.28 in the control group, $p = 0.001$; E/E' lateral ratio: 10.04 in the AIDA group vs. 5.79 in the control group, $p \leq 0.001$) as well as left atrial volume (52 mL in the AIDA group vs. 35 mL in the control group, $p < 0.001$). **Discussion**: Cardiac toxicity due to anthracycline therapy is often frequent in that population, it is known that changes in diastolic function are helpful in the detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity in long-term cardiac follow-up despite a preserved systolic ventricular function. However, those studies were conducted within specific treatment protocols, bringing the need for evaluate this particular population. **Conclusion**: This study will be held in the present institution to analyze the impact of the treatment protocol; later, if outcomes support doing so, the study will be expanded to other IC-APL institutions.

330. ÊMBOLO DE CÉLULAS BLÁSTICAS DE ORIGEM MIELOIDE COMO CAUSA DE ISQUEMIA DE SEGMENTO COLÔNICO EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

Durigon G, Catelli DH, Vargas A, Freja AFG, Molin CF, Ludwig MV, Machado VH, Schaefer PG, Weber CS, Bittencourt RI, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica heterogênea. Em decorrência dos ciclos de quimioterapia (QT), períodos prolongados de granulocitopenia podem ocorrer, deixando o paciente suscetível a intercorrências, tais como enterocolite neutropênica ou tiflite. A mortalidade relacionada a este agravo é alta e o tratamento pode ser conservador ou cirúrgico. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente com leucemia monoblástica (WHO) que, no período de pancitopenia após o esquema de indução, evoluiu com quadro de tiflite e, posteriormente, de isquemia intestinal decorrente de êmbolo blástico. **Relato de caso:** F. E. S. P., 22 anos, feminino, branca, procura atendimento referindo astenia há 1 mês. Os exames iniciais apresentavam anemia, leucopenia com 81% de linfócitos e sem blastos, com indicação de biópsia de medula óssea (BMO) diagnóstica. A imunofenotipagem (IF) evidenciou leucemia monoblástica aguda (WHO). Paciente foi submetida ao protocolo de QT com citarabina e daunorrubicina (7+3). No 6º dia após término da QT, em vigência de sangramentos espontâneos, paciente apresentou aloimunização HLA importante (*single class* I de 97%), refratária à transfusão de plaquetas. No 12º dia e há 5 dias em antibioticoterapia, evoluiu com quadro de enterocolite neutropênica, envolvendo ceco, apêndice e íleo distal. Cuidados de terapia intensiva foram necessários e, no 14º dia após QT, foi introduzida filgrastima no contexto do choque séptico e neutropenia prolongada. No 3º dia de administração, constou-se 23.980 leucócitos com 7% blastos em sangue periférico, culminando na suspensão da droga. Três dias depois, paciente apresentou novos picos febris e sinais de deterioração clínica, sendo submetida a novo exame de imagem do abdome, mostrando sinais de isquemia do ceco. Foi indicada laparotomia exploradora, com ressecção do segmento. O anatomopatológico (AP) mostrou células atípicas em vasos e em parede intestinal, com imuno-histoquímica compatível com êmbolo de células blásticas de origem mieloide. Paciente manteve tratamento com antimicromianos de amplo espectro, apresentando boa resposta e recuperação clínica, apesar de complicações como abscesso glúteo e osteonecrose de fêmur bilateral. Após nova BMO, o AP evidenciou hipocelularidade com ausência de blastos. A IF das células imaturas não permitiu diferenciar entre células normais e leucêmicas, devido à ausência de coexpressões aberrantes. Paciente recebeu alta hospitalar com retorno breve para novo tratamento quimioterápico.

Conclusão: Não foram encontrados relatos na literatura acerca de isquemia intestinal por êmbolos blásticos. O uso da filgrastima reduz o período de neutropenia, implicando menos infecções potencialmente fatais, especialmente as fúngicas, sem aumentar o risco de morte pela neoplasia. Alguns estudos, porém, sugerem que o uso dessa medicação em LMA pode estimular o clone neoplásico. Por sua vez, a isquemia pode ser uma complicação da tiflite e, se não tratada precocemente, pode evoluir com perfuração e peritonite, aumentando a mortalidade.

331. PERFIL DE CÉLULAS COM POTENCIAL REGULADOR (TREG E NKT) EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA-B ATENDIDOS NA FUNDAÇÃO HEMOAM DE ACORDO COM O GRUPO DE TRATAMENTO

Costa AG[a,b,c], Carvalho MDPSS[a], Loiola BP[a], Tarragô AM[a,d], Garcia NP[a,d], Fraiji NA[a], Malheiro A[a,d]

[a] *Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil*
[b] *Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil*
[c] *Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado (FMT-HVD), Manaus, AM, Brasil*
[d] *Universidade Federal do Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brasil*

Introdução: A leucemia linfoide aguda (LLA) é o tipo mais comum de câncer infantil, apesar de sua causa ainda permanecer desconhecida. Possui diversos fatores associados ao seu surgimento, tornando-se uma doença multifatorial. Desordens imunológicas podem ser observadas durante o curso clínico dessa doença e alguns autores descrevem que o percentual de linfócitos T reguladores (Treg) foi significativamente maior nos pacientes com LLA em comparação aos indivíduos saudáveis. Além disso, observa-se a participação de outras células com função reguladora, como as células NKT na patogênese da doença. **Objetivo:** Descrever o perfil de células com potencial regulador (Treg e NKT) em pacientes com leucemia linfoblástica aguda-B atendidos na Fundação HEMOAM de acordo com o grupo de tratamento. **Material e métodos:** Foram coletadas amostras de sangue periférico de crianças diagnosticadas com LLA-B comum (28) *de novo*, ao diagnóstico (D0) e de controles saudáveis (28) no ambulatório da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas. A análise foi realizada por citometria de fluxo utilizando um painel de anticorpos monoclonais para caracterização dos linfócitos Treg (anti-CD4/ CD25/ FoxP3) e células NKT (anti-CD3/ CD16/ CD56). A aquisição das amostras foi realizada no citômetro de fluxo *FACSCalibur* (BD) e as análises elaboradas utilizando software *FlowJo*® (versão 9). A análise estatística foi desenvolvida com o programa *GraphPadPrism*® (*v*5). **Resultados:** Os resultados demonstram diminuição significativa no percentual de células NKT ($p = 0,0005$) em pacientes com LLA-B; no entanto, não foram observadas alterações no número de linfócitos Treg ($p = 0,1216$). Os pacientes com LLA-B foram, então, estratificados de acordo com o grupo de risco para o tratamento (baixo e alto risco). A análise dos dados revelou aumento significativo do percentual de linfócitos Treg e células NKT em pacientes com baixo risco ($p = 0,0147$ e $p = 0,0306$, respectivamente) quando comparados aos pacientes com alto risco. **Conclusão:** Conclui-se que o número de células com potencial regulador (Treg e NKT) é menor na LLA. No entanto, os percentuais dessas células são maiores no grupo de baixo risco para o tratamento, sugerindo assim melhor prognóstico para os pacientes devido as suas ações protetoras e imunomoduladoras. **Apoio:** FAPEAM, CNPq, CAPES, HEMOAM.

332. A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DE IGF1R/IRS REDUZ A MIGRAÇÃO E ADESÃO CELULAR E MODULA GENES DA VIA MAPK EM LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA

Alves APNR[a], Machado-Neto JA[a], Fernandes JC[a], Fenerich BA[a], Scopim-Ribeiro R[a], Silva FB[a], Simões BP[a], Rego EM[a], Ridley AJ[b], Traina F[a]

[a] *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Randall Division of Cell & Molecular Biophysics, King's College London, Londres, Reino Unido*

Introdução: A leucemia linfoide aguda (LLA) é uma neoplasia de células precursoras hematopoiéticas que envolve células da medula óssea e do sangue periférico e podem, ocasionalmente, envolver células dos testículos e do sistema nervoso central. A via de sinalização PI3K/ Akt/ mTOR e a MAPK são frequentemente desreguladas em neoplasias hematológicas, contribuindo para o fenótipo leucêmico. A via de sinalização IGF1/ IGF1R é iniciada através da ligação do ligante (IGF1) ao seu receptor transmembrana (IGF1R), e a subsequente ativação dos seus substratos, IRS1 e IRS2. As proteínas IRS, uma vez fosforiladas em tirosina pelo receptor IGF1R, transmitem sinais mitogênicos e antiapoptóticos, principalmente através da modulação da via de sinalização PI3K/ Akt/ mTOR e MAPK. Apesar das evidências da importância e da eficácia dos inibidores dessas vias em modelos de linhagens celulares leucêmicas, as proteínas adaptadoras responsáveis pela ativação dessas vias ainda são pouco exploradas na fisiopatologia da LLA. O mecanismo pelo qual as células leucêmicas quebram a barreira hematoencefálica, permitindo a infiltração do sistema nervoso central e causando sérias complicações, é também pouco compreendido. **Objetivo:** Investigar a participação da via de sinalização IGF1R/ IRS1 na migração celular em LLA. **Métodos:** A linhagem celular de LLA-T Jurkat foi tratada ou não com o inibidor farmacológico de IRS1/2, NT157, a 0,4 µM por 24 horas, ou com o inibidor de IGF1R/IR, OSI-906, a 10 µM por 48 horas. Após a exposição aos fármacos, a linhagem foi submetida aos ensaios de migração celular em fibronectina, utilizando microscopia *time-lapse*, e de adesão celular através de uma camada de células HUVECs (células endoteliais primárias humanas). As imagens foram analisadas através do *software* ImageJ. A análise por PCR-array da via de sinalização das MAPK foi utilizada para investigação de genes diferencialmente expressos entre as células Jurkat controle ou tratadas com NT157 0,8 µM. As comparações foram realizadas pelo teste ANOVA e o valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **Resultados:** Os tratamentos com NT157 e com OSI-906 diminuíram a migração celular de células Jurkat em fibronectina. A adesão celular entre as células leucêmicas e a camada de célula endotelial humana também foi reduzida pelo tratamento com ambos inibidores, NT517 e OSI-906 ($p < 0,05$). O PCR array identificou 25 genes diferencialmente expressos (genes com expressão aumentada: CDKN1A, CDKN1C, CDKN2A, CDKN2B, DLK1, EGFR, EGR1, FOS, JUN, KSR1, MAP3K1, MAPK10, MAPK11, MAPK12, MAPK6, MAPK8IP2, MEF2C, MOS, MST1 e NFATC4; genes com expressão reduzida: ETS2, HSPB1, MAP2K6, MAPKAPK3 e MYC). **Conclusão:** A análise de migração e adesão celular indica que NT157 e OSI-906 são potenciais inibidores da migração transendotelial em linhagem leucêmica de LLA e contribuem com novas perspectivas sobre a participação do eixo IGF1R/IRS1 na quebra da barreira hematoencefálica. Nossa abordagem exploratória identificou novos potenciais mecanismos envolvidos nas alterações fenotípicas induzidas pela inibição farmacológica da via IGF1R/IRS, incluindo baixa expressão gênica de MYC (genes relacionados com a proliferação celular) e aumento da expressão de genes CDKN1A, CDKN1C, CDKN2A e CDKN2B (genes relacionados com a parada do ciclo celular). **Apoio:** CNPq, FAPESP e Santander Universidades.

333. CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA SE COMPORTAM DE FORMA SEMELHANTE ÀS CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS QUANDO COCULTIVADAS COM CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS

Nasciemento MCD, Machado-Neto JA, Almeida LY, Rego EM

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: As células-tronco mesenquimais (MSCs) constituem um elemento importante do nicho hematopoiético na medula óssea. Jing et al. (2010) descreveram a formação de 3 populações de células-tronco hematopoiéticas (HSCs) quando cocultivadas com as MSCs *in vitro*: as células sobrenadantes (fração A; maior capacidade proliferativa), as células aderentes à superfície das MSCs (fração B; capacidade proliferativa limitada) e as células que se localizavam abaixo da camada de MSCs (fração C; quiescência e fenótipo imaturo). O nicho medular também é importante para a leucemogênese, promovendo a ativação de vias sinalizadoras autócrinas e a ativação parácrina promovendo a quiescência, a ativação de vias antiapoptóticas, aumento da sobrevida e resistência à quimioterapia. **Objetivos:** Avaliar se células leucêmicas se comportam como as HSCs quando cocultivadas com MSCs (formação das frações A, B e C) e determinar a taxa de proliferação das células leucêmicas e MSCs nas condições de cultura. As linhagens celulares OCI-AML3 e HS-5 foram utilizadas como representativas das células leucêmicas e MSCs, respectivamente. **Material e métodos:** As linhagens HS-5 e OCI-AML3 foram obtidas da ATCC e o cocultivo e coleta das frações seguiram o protocolo de

Jing et al. (2010). As células foram cultivadas na razão 1:1. O marcador CD45-APC foi utilizado para separar (por *sorting*) as células HS-5 (CD45-) das OCI-AML3 (CD45+) nas frações A (sobrenadante), B (superior às mesenquimais) e C1 (mesenquimais) + C2 (abaixo das mesenquimais). A marcação com anti-Ki-67-FITC foi utilizada para avaliar a proliferação celular, e a marcação com PI para avaliar o ciclo celular. **Resultados e discussão:** Nos ensaios de cocultivo, as células leucêmicas apresentaram o mesmo comportamento que as células-tronco hematopoiéticas podendo-se identificar 3 subpopulações distintas. A citometria de fluxo com a marcação com anti-CD45-APC foi eficiente para separar as populações HS-5 e OCI-AML3 por *sorting*. Após a separação, foram obtidas quantidades suficientes de células para os ensaios de proliferação celular e ciclo celular. Para a análise da positividade e média de intensidade de fluorescência (MIF) de Ki-67 foram observados os valores de 74% nas amostras de fração A OCI-AML3, sendo a MIF de 78; 79,7% nas amostras de fração B sendo a MIF de 66,9; de 88,3% para a fração C com a MIF 113, OCI-AML3 sem cocultivo: 74,7%, MIF 73,1; HS-5 em cocultivo: 76,3%, MIF 186. A percentagem de células Ki-67+ nas amostras de HS-5 sem cocultivo foi de 67,8% com MIF: 235. A percentagem de células nas fases S mais G2 do ciclo celular foram de 51% na fração A; 35% na Fração B; 40% na fração C, nas OCI-AML3 sem cocultivo: 42%; nas HS-5 em cocultivo: 45%; e HS-5 sem cocultivo: 36%. A fração C apresentou maior percentagem de células positivas para o Ki-67, diferente da esperada quiescência para esta fração, porém a percentagem de células no S mais G2 se apresentou menor. **Conclusão:** Nossos resultados indicam que a utilização desse modelo de cocultivo, utilizando células HS-5 e OCI-AML3, mimetiza algumas interações do nicho medular e pode ser utilizado de modelo para experimentos futuros.

334. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA B, TIPO PRÉ-B, COM EXPRESSÃO DE CADEIAS LEVES DO TIPO LAMBDA EM UM PACIENTE PEDIÁTRICO: RELATO DE CASO

Franzon CMR, Souza I, Wagner AOM, Ferreira SIACP

Laboratório Médico Santa Luzia, Florianópolis, SC, Brasil

Introdução e objetivo: As neoplasias de células linfoides B podem ter um fenótipo de células B precursoras ou de células maduras. A avaliação diagnóstica por citometria de fluxo tem um papel fundamental, pois permite a diferenciação entre os diferentes estágios maturativos de células B. A expressão de imunoglobulinas de membrana caracteriza os fenótipos maduros. Na leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras, a expressão de imunoglobulinas de cadeia leve na membrana constitui um fenótipo raro. O presente estudo tem por objetivo descrever um caso de leucemia linfoblástica aguda B, tipo pré-B, com expressão de cadeia leve do tipo lambda em um paciente pediátrico. **Material e métodos e relato de caso:** Paciente de 12 anos, masculino, com indicação clínica de leucose aguda. A amostra enviada para a análise fenotípica foi de medula óssea. Os protocolos de preparação e marcação de amostra, bem como a compensação do equipamento foram realizados de acordo com os protocolos EuroFlow. Os anticorpos monoclonais utilizados para a marcação de amostras eram da marca BD e Coulter, conforme protocolo EuroFlow e a aquisição da amostra foi realizada em equipamento FACS CANTO II em 8 cores. A análise dos dados foi realizada em software Infinicyt. **Resultados:** O estudo imunofenotípico revelou 72% de blastos linfoides B CD19 positivos com fenótipo correspondente a células em estágio pré-B: expressão positiva de imunoglobulina M no citoplasma (IgM cito+). Os blastos apresentaram expressão positiva de TDT, CD10, CD34, expressão parcial de imunoglobulina IgM na membrana e cadeia leve do tipo lambda positiva na membrana. Há presença de expressão aberrante dos marcadores CD66c, CD58 e CD123. A análise morfológica evidenciou células blásticas de médio tamanho com alta relação núcleo/citoplasma, núcleo oval com cromatina reticulada e nucléolos evidentes. A conclusão do laudo foi de leucemia linfoblástica aguda B, tipo pré-B, com expressão de cadeias leves do tipo lambda. **Discussão:** A leucemia linfoblástica aguda B com expressão de imunoglobulina de cadeia leve do tipo lambda é uma doença rara com dados descritivos na literatura muito escassos. Kansal e colaboradores relataram um estudo de 15 pacientes com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda e restrição de cadeia leve, dos quais 9 eram crianças, apenas 3 pacientes apresentando restrição de cadeia leve lambda. Um outro estudo chinês, realizado por Liu Y et al., relatou a ocorrência de 2 casos, sendo que 1 paciente era criança. A expressão de cadeia leve em células B leucêmicas pode estar presente desde o início até os estágios finais da maturação dos precursores e não indica necessariamente um fenótipo de células maduras. **Conclusão:** O presente estudo relatou um caso de leucemia linfoblástica aguda B com expressão de cadeias leves do tipo lambda, o qual é um fenótipo raro, com dados descritos na literatura ainda muito limitados. Nesse caso, observa-se que nem sempre a expressão de cadeias leves é um indicativo de neoplasia B madura, reforçando a importância da correlação multiparamétrica, bem como a padronização dos painéis imunofenotípicos no diagnóstico por citometria de fluxo de neoplasias linfoides B.

335. MUTAÇÃO EM TANDEM DO GENE FLT3 EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE EXPÊRIENCIA

Christofe NM, Susanna CN, Borducchi JHM, Teodoro T, Villanova P, Borducchi DMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia maligna de células hematopoiéticas progenitoras e apresenta grande heterogeneidade clínica, morfológica e molecular. Dentre suas mutações, vale especial atenção às mutações do gene FMS-like tirosina quinase 3 (FLT3) presente em 13-30% da população, a depender do grupo estudado. A presença de duplicação em tandem (ITD) desse gene é amplamente reconhecida como índice de mau prognóstico. **Objetivos:** Analisar a incidência da mutação FLT3-ITD e seu impacto na sobrevida de pacientes com LMA. **Métodos:** Foram coletadas amostras de sangue periférico de pacientes diagnosticados com LMA. Realizou-se extração e quantificação do DNA genômico e amplificação do gene FLT3, por PCR semiquantitativo. Pacientes nos quais se verificou presença de banda dupla foram considerados portadores de FLT3-ITD. Após a etapa laboratorial, realizou-se análise estatística com elaboração de curvas de Kaplan-Meier e cálculo do RR em cortes de tempo pré-determinados. **Resultado:** Dos 28 pacientes analizados, 4 apresentaram FLT3-ITD (14,3%). Na análise de Kapplan-Meier, o grupo FLT3 Wt/Wt teve sobrevida 6,37 vezes (OR 95% 0,75-53,6) superior ao grupo FLT3-ITD, em 24 meses de segmento. **Discussão:** O FLT3 é um receptor da tirosina quinase com papel importante na sobrevivência e proliferação de células jovens/ progenitoras hematopoiéticas. A duplicação em tandem desse gene (FLT3-ITD) se apresenta em cerca de 13-30% dos pacientes com leucemia mieloide aguda e, promovendo a autofosforilação do receptor e fosforilação subsequente de várias outras proteínas, resulta em significativa alteração no padrão de expressão gênico das células comprometidas e inequívoco estímulo à proliferação. Assim, a mutação FLT3-ITD isolada é um fator de mau prognóstico, colocando ao menos no grupo intermediário – I todos os pacientes que a possuem, segundo a European LeukemiaNET. Nossos resultados corroboram a literatura atual. **Conclusão:** Nossos dados apontam para um impacto importante da mutação FLT3-ITD na sobrevida dos pacientes com leucemia mieloide aguda, com risco relativo de 6,37 em 2 anos. Isso vai de acordo com o previsto na literatura e estratificações de risco.

336. LEUCEMIA MEGACARIOBLÁSTICA AGUDA EM UM PACIENTE COM DIAGNÓSTICO ANTERIOR DE SÍNDROME MIELOPROLIFERATIVA CRÔNICA – TROMBOCITEMIA ESSENCIAL: RELATO DE CASO

Franzon CMR, Souza I, Wagner AOM, Ferreira SIACP

Laboratório Médico Santa Luzia, Florianópolis, SC, Brasil

OBJETIVOS A leucemia megacarioblástica aguda é um raro subtipo de leucemia mieloide aguda (LMA), representando menos de 1% dos casos de leucemias agudas nos adultos. Nessa população, esse subtipo de leucemia pode ser "de novo"ou secundária a uma transformação leucêmica de uma desordem hematológica prévia da célula-tronco. Devido a sua baixa incidência, os relatos de casos para esse tipo de leucemia é limitado. O presente estudo tem por objetivo descrever o relato de caso de uma LMA megacarioblástica em um homem de 58 anos que havia diagnóstico de uma síndrome mieloproliferativa crônica (trombocitemia essencial). **Material, métodos e relato de caso:** Paciente de 58 anos, masculino, com diagnóstico de síndrome mieloproliferativa crônica (trombocitemia essencial) há 8 anos e tratamento com hidroxiureia. Hemograma: leucócitos: 50.000/mm^3 com 56% de células blásticas. A amostra enviada para a análise fenotípica foi de medula óssea. Os protocolos de preparação e marcação de amostra, bem como a compensação do equipamento de 8 cores, foram realizados de acordo com os protocolos EuroFlow. Os anticorpos monoclonais utilizados para a marcação de amostras eram da

marca BD e Coulter, conforme protocolo EuroFlow, e a aquisição da amostra foi realizada em equipamento FACS CANTO II em 8 cores. A análise dos dados foi realizada em software Infinicyt. **Resultados:** O estudo imunofenotípico revelou 63% de células imaturas (CD45-/+ CD34++) de linhagem mieloide (CD13+ fraco e CD33-/+) com sinais de diferenciação a linhagem megacarioblástica CD61 citoplasma + CD41 citoplasma + e fenótipo anômalo CD7+. A análise morfológica demonstrou presença de 60% de células mononucleares de médio tamanho. Citoplasma escasso (alta relação núcleo/ citoplasma), discretamente basofílico com presença de projeções (*blebs*). Núcleo convoluto com cromatina finamente reticulada com nucléolos evidentes. A conclusão do laudo foi de uma leucemia mieloide aguda, com fenótipo e morfologia frequente em LMA megacarioblástica. **Discussão:** O presente estudo demonstrou um caso de leucemia mieloide aguda megacarioblástica em um adulto com diagnóstico inicial de síndrome mieloproliferativa crônica – trombocitemia essencial. Dados da literatura relatam a ocorrência de leucemia megacarioblástica após a transformação de doenças mieloproliferativas, síndromes mielodisplásicas e após tratamento com quimioterapia. Em relação ao fenótipo da célula, a literatura descreve que é comum a ausência da expressão de MPO, bem como a positividade para um ou mais os marcadores específicos CD61 e CD41 de linhagem megacariocítica. Os marcadores mieloides CD13 e CD33 podem ser positivos. Marcadores linfoides não são frequentes, no entanto a expressão aberrante de CD7 é comum nesses casos. Esses dados são concordantes com o fenótipo encontrado no presente relato. Com relação a morfologia, as células imaturas descritas apresentavam *blebs* na membrana citoplasmática, o qual é um achado bem característico desse subtipo de doença. **Conclusão:** No presente caso estudado, as análises morfológicas e imunofenotípica foram fundamentais para o diagnóstico e subclassificação da doença; no entanto, a realização de estudos citogenéticos nesses casos é recomendável para avaliação clínica e prognóstica do paciente.

337. THE DETECTION OF RUNX1-RUNX1T1 FUSION TRANSCRIPT IN PARAGUAYAN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Franco L[a], Jolly V[a], Zarza J[b], Salinas V[c], Negri L[d], Ayala-Lugo A[a]

[a] *Laboratório de Genética Molecular, Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay*
[b] *Departamento de Hematología, Hospital de Clínicas, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay*
[c] *Departamento de Hematología, Hospital Central Dr. Emilio Cubas, Instituto de Previsión Social, Asunción, Paraguay*
[d] *Departamento de Hematología, Hospital Nacional, Ministerio de Salud Publica y Bienestar Social, Itauguá, Paraguay*

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous bone marrow malignancy. Translocation t(8;21) with the resulting *RUNX1-RUNX1T1* rearrangement is one of the most common chromosomal abnormalities in acute myeloid leukemia (AML). Patients with the cytogenetic t(8;21) abnormality represent a subset with specific clinical and biological characteristics that are generally associated with a favorable prognosis. Thus, the detection of this rearrangement has high clinical significance. **Aim**: To assess the frequency of *RUNX1-RUNX1T1* in Paraguayan patients with AML. **Patients and methods:** This was a retrospective observational study in samples of patients who attended to the Genetics Molecular Laboratory IICS- UNA for the *PML-RARA* mutation study. Consistently, the patients included were *PMLRARA* negative. Samples from bone marrow or peripheral blood were tested for the presence of *RUNX1-RUNX1T1* rearrangements by reverse-transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) according to the BIOMED-1 guidelines. **Results:** Thirty-nine patients were analyzed from the three main institutions: HC-UNA (34%), IPS (56%), and HNMSP-BS (10%). The median age was 48.5 years (ranging from 17 to 77 years). There were 23 males and 16 females. 10/39 patients (25.6%) were found to have *RUNX1-RUNX1T1* rearrangement. Morphologically, 5/10 (50%) of them were suspected as AML-M2, 4/10 (40%) were classified as AML-M3, and 1/10 (10%) was classified as AML-M5 according to the FAB classification. **Discusion:** According to previous studies, the frequency of RUNX1-RUNX1T1 rearrangement by RT-PCR is 13% of AML and 30% to 40% of AML-M2. In this study, the frequency of RUNX1-RUNX1T1 fusion transcripts by RT-PCR was positive in 25.6% of AML and 50% of AML-M2. As this is a bit higher frequency than other reports, it requires a further study with more patients. **Conclusion:** This was the first study in Paraguay to detect the presence of *RUNX1-RUNX1T1* rearrangements in AML patients. The authors emphasize the importance of using molecular biology techniques for molecular classification of acute leukemia at diagnosis.

338. GERMLINE VARIATION IN TERT PREDISPOSES TO DEVELOPMENT OF MYELOID NEOPLASIA

Coelho-Silva JL[a], Bezerra MF[a], Pereira-Martins DA[a], Neto PLF[a], Oliveira MM[a], Nascimento JCF[a], Assis R[b], Beltrao EIC[a], Bezerra MAC[a], Lucena-Araujo AR[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[b] *Hospital do Câncer de Pernambuco (HCP), Recife, PE, Brazil*

Objective: Aberrant telomerase activity is one of the most common cellular dysfunction in several types of cancer, including myeloid neoplasms (MN). However, differently from other diseases, the frequency of mutations in the enzymatic complex responsible for telomere maintenance is rare in MN and may not explain the shortened telomere length in these diseases. Although less harmful than somatic mutations, such variations in telomerase reverse transcriptase (TERT) might result in genomic instability, providing a propitious background for malignant transformation. The rs2736100 (GàT) SNP, located in intron 2 of the TERT gene, arises as a promising MN-risk modifier. Results from distinct cohorts suggest that individuals carrying the variant allele (T) have increased risk for MN developing. **Methods:** The rs2736100 polymorphism was analyzed in 662 individuals, including 241 healthy volunteers, 219 myeloproliferative neoplasms (MPN) patients, and 215 acute myeloid leukemia (AML) patients. The genotypes were determined by allele-specific PCR. Clinical and laboratory features were compared using chi-squared or Fischer's exact test for categorical variables, and Mann-Whitney or Kruskal-Wallis tests for continuous variables. **Results and discussion:** Genotypic and allelic frequencies were as follow for each group: healthy volunteers (GG = 120 [49.7%]; GT = 82 [34%]; TT = 39 [16.3%]/G = 322; T = 160), MPN patients (GG = 61; GT = 104; TT = 54/G = 226; T = 194), and AML patients (GG = 47; GT = 114; TT = 54/G = 208; T = 222). Myeloid neoplasms (MPN and AML) were associated with higher frequency of variants genotypes (GT and TT genotypes; $p < 0.001$) and variant allele (T; $p < 0.001$). Using a dominant model, *i.e.*, GG *versus* GT+TT, it was also possible to identify an association between variant allele and lower platelets counts ($p = 0.008$) and chromosomic abnormalities ($p = 0.007$). In this respect, using MRC stratification, the frequency of variant allele was higher in a favorable prognosis risk (favorable = 91.6%; intermediate = 62.7%; adverse = 70.4%; $p = 0.004$). Patients homozygous for ancestral allele (GG) exhibited significantly shorter survival (63 days, 95% confidence interval [CI]: 24-102 days) than patients with variant genotypes (187 days, 95% CI: 90-283 days; $p = 0.021$), this result remained significant after adjustment ($p = 0.012$), considering leukocyte counts and age as confounders. Patients with GG genotype had shorter disease-free survival (228 days, 95% CI: 1-479 days) compared to patients with GT and TT patients (446 days, 95% CI: 179-712 days), however this difference was not statically ($p = 0.162$). These results were consistent with the multivariate proportional hazards regression analyses (hazard ratio: 5.07, 95% CI: 1.07-23.8; $p = 0.04$). The median follow-up of MPN patients was 5.6 years; in this period, no patient died or evolved to AML and/or MDS, which did not allow for analysis of survival and clonal evolution. **Conclusion:** The present results suggest that rs2736100 confers a genetic predisposition for development of myeloid neoplasms, including AML and MPN. Additionally, the authors identified an association with acquisition of cytogenetic abnormalities; this finding had previous described and, summed to the present data, reiterates the effectiveness of this data. Especially, the present study provides new evidences about the efforts regarding the identification of germline variations that may have an effect on the clinical course of patients with hematological malignancies.

339. AVALIAÇÃO DO EFEITO DA HALOFUGINONA SOBRE A APOPTOSE EM CÉLULAS DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Cândido LA[a], Rego EM[b]

[a] *Departamento de Imunologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é caracterizada pela proliferação das células mieloides imaturas na hematopoese da medula óssea. A forma de tratamento primário da maioria das formas de LMA é a quimioterapia. No entanto, ela é sempre associada a efeitos secundários e, portanto, a descoberta de fármacos capazes de erradicar as células leucêmicas com menos efeitos secundários é de grande importância. A halofuginona (HF) é um derivado halogenado de febrifugina isolada da planta *Dichro afebrifuga*. A halofuginona foi demonstrada, com efeitos anticancerígenos e pró-apoptóticos. A presença de HF em células de mieloma múltiplo levou à ativação das enzimas caspase 3, 8 e 9 e a diminuição do potencial de membrana mitocondrial. **Objetivos:** Verificar se a HF teria efeito sobre a apoptose em linhagens de LMA e, em caso afirmativo, verificar por qual mecanismo de apoptose é induzida. **Métodos:** As linhagens de LMA utilizadas foram Kasumi-1 t (8; 21) (q22; q22), THP-1 t (9; 11) (p22; q23), MV4-11 t (4; 11) (q21; q23), U937 t (10; 11) (p12; q14) e OCI-AML3 (mutação no éxon 12 do gene NPM no cromossomo 5). Todas as linhagens celulares foram tratadas durante 24 h com 50-1000 ng/mL de HF e do controle ácido lático. Após o período de incubação com a HF, as células foram marcadas com anexina V APC ou FITC e iodeto de propídeo para verificação da apoptose através de citometria de fluxo. As linhagens escolhidas como sensível e resistente à HF, células Kasumi-1 e THP-1 respectivamente, foram também analisadas por *Western Blott* (WB) para detecção da expressão de pró-caspases e as formas clivadas de caspase 3, 9, PARP, além de Smad3 e receptor II do TGF-β. **Resultados:** As linhagens Kasumi-1, MV4-11 e U937 apresentaram uma maior sensibilidade à HF do que as células THP-1 e OCI-AML3 exigindo uma Dose Efetiva 50 (DE_{50}) superior. A DE_{50} para Kasumi-1 e THP-1 foi de 125, 58 ng/mL e 676,6 ng/mL, respectivamente. Detectamos caspase-3 clivada em Kasumi-1 após 3 horas de tratamento, e em células THP-1 após 12 horas. A forma clivada da Caspase-9 ocorreu após 3 horas. PARP foi clivado nas células Kasumi-1 3 horas após o tratamento, enquanto as células THP-1 apresentaram tanto PARP clivada quanto PARP durante o tratamento de 24 horas. Tanto Smad3 quanto receptor II do TGF-β exibiram expressão homogênea para ambas as linhagens de células ao longo das 24 horas de tratamento**.** **Discussão:** Jakubowiak e colaboradores mostraram que a proteína quimérica RUNX1/ RUNX1t1 se colocaliza com SMAD no núcleo de células Kasumi-1 na presença de TGFβ e a apoptose foi induzida somente na presença desta citocina. Neste estudo, acreditamos que a apoptose induzida pela halofuginona para as células kasumi-1 não se deve à expressão de SMAD3 porque esta não é aumentada pelo tratamento. No WB, podemos observar que PARP e caspase-9 são clivados após 3 horas de tratamento com HF, levando a conclusão de que PARP induziu apoptose via ativação das caspases. As células THP-1 expressam PARP clivada; entretanto, são mais resistentes à apoptose induzida pela HF, o que poderia ser explicado pela expressão aumentada de RAC nas células THP-1, a qual preveniria a apoptose através da sua ligação com BCL-2. **Conclusão:** Halofuginona tem atividade antiapoptótica sobre as células Kasumi-1 (linhagem sensível) a concentrações baixas da droga. Já a linhagem THP-1 somente é sensível a altas concentrações da molécula.

340. ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO EM PACIENTE COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Veloso APCC, Portugal LD, Coutinho JLO, Carvalho PMM, Albuquerque CCX

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

Introdução: O acidente vascular encefálico (AVE) está entre as 10 principais causas de morte em crianças, tão comum quanto tumor cerebral. O AVE na faixa etária pediátrica é grave, pois 10-25% irão evoluir para o óbito, mais de 25% irão apresentar recorrência e mais de 66% irão ficar com algum tipo de sequela (convulsões, déficits neurológicos ou problemas no aprendizado). Já a leucemia linfocítica aguda (LLA) é a neoplasia mais frequente na infância, correspondendo 30-35% dos casos de câncer. A leucemia cria um estado de hiperviscosidade e hipercoagulabilidade, o que pode levar a eventos hemorrágicos. Contudo, casos de AVE em portadores de LLA são raros na literatura. **Objetivo:** Relatar caso de AVE hemorrágico grave em adolescente com diagnóstico de leucemia linfocítica aguda tipo B (LLA B). **Relato de caso:** Paciente feminino, 13 anos, em indução de tratamento de acordo com protocolo GBTLI 2009 para LLA B, evoluiu com sonolência e torpor durante internação, sendo encaminhada para realização de tomografia de crânio e avaliação neurológica, que evidenciou hemorragia grave intracerebral com desvio de linha média e indicado à realização de craniectomia descompressiva. Neste momento, a paciente apresentava plaquetopenia grave, sendo transfundido concentrado de plaquetas e feita abordagem cirúrgica. Durante o ato cirúrgico, evoluiu com sangramento intenso e de difícil controle. Após cirurgia, manteve-se estável e com pupilas fotorreagentes. Realizou tomografia de controle que não evidenciou hipertensão e nem sangramentos. Ficou internada em UTI por 8 dias mantendo medicações da indução conforme protocolo, quando recebeu alta, sem déficits neurológicos, para conclusão de protocolo em enfermaria. **Discussão:** O acidente vascular encefálico (AVE) hemorrágico em pacientes jovens é grave, raramente evoluiu sem deixar sequelas. As doenças hematológicas representam de 4% a 5,8% das causas de lesões cerebrais isquêmicas ou hemorrágicas em jovens, por deficiência plaquetária e dos mecanismos de coagulação. Aproximadamente 2% dos pacientes com plaquetopenia apresentam quadros de hemorragia intracerebral, com taxas de mortalidade próximas de 47%. Dentre as causas hematológicas destaca-se a leucemia mieloide aguda (50%), sendo bastante raro ocorrer em pacientes jovens com LLA B comum. **Conclusão:** O AVE hemorrágico deve ser diagnóstico diferencial quando paciente jovem evoluir com alteração do nível de consciência, mesmo que seja um evento raro em paciente com LLA B.

341. A APLICAÇÃO MODELO DE DECISÃO CENTRADO NO PACIENTE NO CONTEXTO DA LEUCEMIA AGUDA

Rabello T, Dantas JC, Gontijo L, Gravina J, Laso N, Valle CL, Swinerd M, Arcuri I

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

Objetivos: A leucemia linfoblástica aguda (LLA) é uma doença que tem sua maior incidência em crianças de 1 a 4 anos, porém cerca de 40% dos casos são diagnosticados após os 20 anos de idade. A necessidade de quimioterapia (QT) em altas doses confere elevada morbimortalidade, importantes efeitos colaterais, internações prolongadas e piora da qualidade de vida. Mudanças na estratégia terapêutica podem ser necessárias. Neste momento, uma comunicação efetiva, de fácil acesso e entendimento e a boa relação entre o paciente e a equipe são primordiais para que o paciente exerça sua autonomia e compartilhe suas dúvidas e decisões sobre seu tratamento. **Material e métodos:** Trata-se de um relato de caso sob a ótica multidisciplinar. Foi obtido o termo de consentimento específico para este trabalho. **Resultados:** Apresentamos um paciente de 25 anos diagnosticado em 2014 com LLA pré-B, BCR/ABL negativo, hiperleucocitário e, portanto, com indicação de transplante alogênico de medula óssea (TMOAlo) em primeira remissão pelos critérios clássicos. Foi identificado um doador não aparentado com *mismatch* (5/6). O paciente recebeu tratamento com o protocolo ALL-BFM 2002 obtendo resposta completa por doença residual mínima. Durante a consolidação evoluiu com toxicidade renal grau IV ao metotrexate, longos períodos de aplasia medular, infecção fúngica invasiva provável e psicose induzida por corticoide. Optamos por antecipar a manutenção. Apresentou recaída isolada em sistema nervoso central (SNC) 21 meses após o diagnóstico. Atualmente está em tratamento com o protocolo ALL-BFM REZ 2002, em segunda remissão. **Discussão:** Durante o tratamento, dois pontos foram marcantes em relação ao exercício da autonomia do paciente: 1) ao término da indução de remissão, foram discutidos com o paciente dados recentes da literatura da época que apontavam para a restrição do TMOAlo em pacientes com boa resposta inicial, a despeito da estratificação clássica; 2) no momento da recaída, avaliamos novamente em conjunto com o paciente e sua família a possibilidade de TMOAlo. Em ambas as situações, o paciente exerceu sua autonomia e não aceitou a realização do procedimento, considerando seus riscos e benefícios e optou entre "vida e qualidade de vida" e manteve a quimioterapia. **Conclusão:** A partir da comunicação eficaz e uma postura empática por parte dos profissionais, é possível aproximar paciente e equipe, de forma com que ele se sinta implicado no processo de tratamento e exerça sua autonomia nas decisões, equilibrando o saber técnico da equipe com os princípios e valores do paciente. Desta forma, é possível realizar decisões de forma compartilhada, assumindo que paciente e equipe são corresponsáveis por todo o processo. Na literatura, alguns autores já demostraram que o processo de decisão centrado no paciente está relacionado com a resolução de conflitos, o aumento da confiança, a satisfação com as decisões relacionadas ao tratamento e com a melhora da qualidade de vida, podendo inclusive ter impacto sobre o prognóstico do paciente.

342. STANDARDIZED ISOLATION OF MONOCYTE FROM PERIPHERAL BLOOD BY ADHERENCE

Weinhauser I, Rego EM

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Acute promyelocytic leukemia (APL) harbors a reciprocal translocation between the retinoic acid (RA) receptor α gene on (17q21) and the promyelocytic leukemia gene (15q22). The PML- RARα/ RARα-PML protein binds to the RA response element and recruits histone methyltransferase causing inhibition of gene transcription and white blood cell differentiation. Tumor-associated macrophages (TAM) exhibit a M2-like phenotype and are shown to be abundantly present in the environment of solid tumors, such as breast cancer. Increased presence of TAM has been linked to poor prognosis due to stimulation of angiogenesis, apoptosis inhibition, and failure of adequate immune response. In the present study, the impact of TAM in APL was analyzed, to detect whether TAM infiltrates the bone marrow of APL patients, whether promyelocytic blasts induce the generation of TAM, and ti characterize their cytokine profile. Firstly, the authors aimed to isolate peripheral blood (PB) monocytes from healthy donors and co-culture them with blast cells to observe if blast cells can induce the expression of the M2 markers CD206 and CD163 and determine the released cytokines. **Objective:** To standardize the isolation and purification of monocytes from PB mononuclear cells by adhesion to co-culture monocytes with APL blast. **Methods:** Mononuclear cells were isolated with Ficoll-Hypaque gradient (density 1.077 g/mL). Blood samples were diluted 1:1 with PBS, applied to Ficoll, and centrifuged at 400 g for 20 min without brake and acceleration. The whitish cellular fraction was retrieved and transferred to a new tube and washed twice with PBS at 250 g for 8 min. The supernatant was discarded and the pellet was re-suspended in RPMI1640, supplemented with 10% FBS. The cells were incubated for 1 h at 37ºC and 5% CO_2 flow. After 1 h, the medium was discarded and the cells were washed five times with medium, harvested with a cell strainer and transferred to a new petri dish. After another hour of incubation, the cells were washed again three times and transferred to a 15 mL tube. The cells were marked with the CD14 antibody and analyzed by flow cytometry. **Results:** The flow cytometry analysis indicated that 85.39% of the cells were CD14+, which is a marker for monocytes. In previous attempts, the numerous washing steps were not included, and the cells were harvested and incubated with CD14+ directly after 2 h of incubation. The flow cytometry analysis without washing steps resulted in a yield of only 20% to 30% CD14+ cells. **Discussion:** PB mononuclear cells comprehend both monocytes and lymphocytes, while lymphocytes represent the superior number. The authors aimed to characterize the monocytes and the cytokines released when co-cultured with APL blast. Nonetheless, the presence of lymphocytes could interfere with the experiments and lead to a false conclusion. The authors chose to isolate monocytes by adherence instead of MACS beads because a positive selection of monocytes may activate the cell, while the negative selection by the CD4 marker could lead to a loss of monocyte yield since both monocytes and lymphocytes express CD4. **Conclusion:** The isolation of mononuclear cells by Ficoll and the followed subjection of washing steps was shown to be an efficient and cheap method to obtain a good recovery, purity of monocytes, with minimum damage to the cells.

343. IMMUNOLOGICAL CHARACTERIZATION AND CLINICAL BEHAVIOR OF ACUTE DENDRITIC CELL LEUKEMIAS

Guaraná M[a], Lisboa VC[b], Solza C[a], Maioli MCP[a], Ornellas MH[b], Thiago LS[c]

[a] *Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[b] *Serviço de Citometria Clínica, Departamento de Patologia Geral, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[c] *Programa de Pesquisa Clínica, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

Introduction and objectives: Dendritic cell (DC) leukemias are a rare and heterogeneous group of disease that may arise from plasmacytoid dendritic cells (pDC) or less frequently from myeloid dendritic cells (mDC). While pDC malignancies have been extensively characterized in the past few years, the clinical and biological heterogeneity of other DC leukemias has not been fully addressed. Here, the authors investigated the detailed immunophenotypic profile of malignant DC compartment in a small group of patients along with their clinical/laboratory findings. **Methods:** A total of three adult patients (median: 26 years-old, range 25-78 years-old) presenting with bone marrow/peripheral blood blast infiltration were investigated at diagnosis for acute leukemia using a comprehensive panel for immunophenotypic characterization by four-color digital flow cytometry. Immunological diagnosis of acute DC leukemia was based on co-expression of CD123(hi)/HLADR(+)/lin(-)/CD45(dim). Bone marrow smears were evaluated by conventional microscopy. Clinical and laboratory data were retrospectively collected from patients' records. **Results:** In 2/3 cases, two distinct malignant cell populations could be clearly recognized: i) a major DC compartment; ii) a minor monoblastic/monocytic cell population. The malignant DC compartment was heterogeneous among all three patients: i) Myeloid DC (patient #1); ii) highly immature DC (patient #2); and iii) DC/monoblastic common precursor (patient #3). In all cases, CD34 and CD117 was detected in malignant DC along with CD33 and CD7 expression in the absence of CD56. In one case (patient #1), other lymphoid markers were also present (CD2, CD4, CD5, nuclear TdT). Of note, skin infiltration was not observed in any of the patients. **Discussion:** mDC leukemia (patient #1) presented a specific immunophenotypic profile close to pDC and acute myeloid leukemia along with a lymphoid-associated phenotype, as previously described. Conversely, to the authors' knowledge, it is the first time that a highly immature DC leukemia (patient #2) potentially arising in a very early DC progenitor has been described. Moreover, the atuhors have also identified another unique leukemia with phenotypic characteristics shared by DC and monoblastic cells (patient #3), suggesting that the malignant ancestral cell was a DC/monoblast common progenitor. **Conclusion:** DC leukemias are clinically and biologically heterogeneous and may exhibit a highly variable and immature immunophenotypic profile that may potentially lead to misdiagnosis.

344. ASSOCIAÇÃO DE L-ASPARAGINASE E DEXAMETASONA COM DESENVOLVIMENTO DE CETOACIDOSE DIABÉTICA EM PACIENTE NÃO DIABÉTICO

Diniz LFB, Fernandes ALM, Carvalho TXM, Inácio IS, Alves HAH, Junior JER, Neto UCS

Hospital Regional de Juazeiro (HRJ), Juazeiro, BA, Brasil

Objetivos: Relatar um caso de cetoacidose diabética em paciente não diabético em tratamento para leucemia linfoblástica aguda com protocolo intensivo associado a L-Aslparaginase. **Material e métodos:** Trata-se de um relato de caso com avaliação de prontuário e entrevista ao paciente. **Resultados:** A L-Asparaginase é um quimioterápico importante no tratamento da leucemia linfocítica aguda (LLA) e alguns casos de linfomas não Hodgkin. A ocorrência de hiperglicemia associada ao uso dessa droga é bastante relatada; contudo, raros casos evoluem até o desenvolvimento de um quadro de cetoacidose diabética (CAD). Relatamos um caso de um homem de 23 anos com diagnóstico de LLA de células B, que iniciou tratamento com esquema HyperCVAD + asparaginase. Aproximadamente 120 dias após o início do uso, durante internamento hospitalar para realização do 3º ciclo de quimioterapia (segundo braço ímpar), o paciente evoluiu com quadro de hiperglicemia associado à acidose metabólica severa (pH 6,7) e cetonúria. Doses elevadas de dexametasona foram realizadas antes do quadro. O paciente não possuía diagnóstico prévio de diabetes melito (DM) e não apresentou alterações laboratoriais sugestivas de pancreatite. Após terapia com hidratação com cristaloides, insulinoterapia venosa e antibioticoterapia com cefepime iniciada por quadro concomitante de neutropenia febril, o paciente evoluiu com melhora clínica e resolução da CAD. **Discussão:** A L-asparaginase é associada à ocorrência de pancreatite, alterações de enzimas hepáticas e hiperglicemia. Raros casos semelhantes têm sido relatados na literatura em vigência do tratamento conjunto dessa droga no tratamento de LLA principalmente em adolescentes. A associação com uso de corticosteroides aumenta o risco de hiperglicemia e um quadro transitório de DM. O diagnóstico de DM associado à L-asparaginase é de exclusão, sendo necessário afastar DM tipo 1, DM associado à toxicidade pancreática e DM, ao uso de corticosteroides. O tratamento com insulinoterapia deve ser cuidadoso, diante da transitoriedade da doença. A conscientização deste possível efeito adverso associado à droga pode reduzir a morbidade no tratamento das leucemias. **Conclusão:** Dentre as várias complicações relatadas ao LLA e seu tratamento, a hiperglicemia está presente secundária a doses altas de corticosteroides. Nos últimos anos, com a incorporação da asparaginase

nos protocolos de LLA para adultos, deve-se manter atenção para a essa complicação, especialmente na sua manifestação mais severa, que é a cetoacidose diabética.

345. INFECÇÃO POR *SAPROCHAETE CAPITATA* EM PACIENTE COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA PÓS-REINDUÇÃO

Tagliari G, Zanotelli C, Fassina KZ, Catelli DH, Capra MEZ, Fenili AC, Moreno FL, Vidor S, Vilela LP, Schuh H

Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Infecções fúngicas invasivas representam uma importante causa de morbimortalidade em pacientes com leucemia aguda (LA). Os principais agentes são *Aspergillus* e cândida, mas infecções por outros fungos estão cada vez mais comuns. *Saprochaete capitata* (previamente denominada *Geotrichum capitatum*, *Trichosporon capitatum* e *Blastoschizomyces capitatus*) é um fungo do tipo levedura encontrado em fontes ambientais, além de pele e tratos digestivo e respiratório de humanos. Em imunocompetentes, pode causar infecções leves, mas em pacientes neutropênicos severos é causa de infecções graves com alta taxa de mortalidade. No período de 1977 a 2013 foram identificados, no mundo, 104 pacientes acometidos por esse fungo, com um índice de mortalidade de 60%. Essa infecção manifesta-se principalmente em pacientes com doenças hematológicas (LA em sua maior parte), neutropênicos severos e que receberam profilaxia primária com caspofungina. Em relação à terapêutica, ainda há várias controvérsias. Sabe-se que a *S. capitata* é resistente às equinocandinas, parece ser suscetível a voriconazol, anfotericina B e fluconazol, porém o melhor tratamento ainda não está definido. **Objetivo:** Relatar um caso de paciente com leucemia mieloide aguda (LMA) e neutropenia pós-reindução quimioterápica que apresentou fungemia por *S. capitata*. **Relato de caso:** Paciente feminina, 16 anos, admitida no Hospital Nossa Senhora da Conceição de Porto Alegre (RS) devido a emagrecimento, febre e tosse produtiva. Hemograma com 2,6 g/dL de hemoglobina; 35.120 leucócitos/uL; 18.429 blastos/uL; e 279.000 plaquetas/uL, evoluiu com broncoespasmo e insuficiência respiratória aguda sendo encaminhada a UTI onde permaneceu com suporte ventilatório invasivo por 4 dias. Frente ao diagnóstico de LMA monoblástica alto risco (cariótipo 45, XX, -7), iniciou tratamento de indução com citarabina e daunorrubicina. A partir do D7 da hospitalização apresentou quadro de neutropenia febril com piora progressiva do estado geral, escalonado progressivamente o esquema antimicrobiano para vancomicina, meropenem e micafungina. Culturais negativos, tomografias sem focos de infecção. Medulograma do D14 hipocelular. Recuperou contagens com blastos no sangue periférico, novo medulograma com 30% de blastos. Iniciou reindução com citarabina em altas doses. No D35, evoluiu com insuficiência respiratória, reiniciando esquema antimicrobiano com meropenem, vancomicina e micafungina. Exame bacterioscópico do cateter central mostrou blastoconídeos e hifas de levedura e a cultura revelou presença de *Saprochaete capitata*. O cateter central foi retirado e o antifúngico trocado para voriconazol. A paciente apresentou piora do estado geral, evoluindo para choque séptico e óbito. **Conclusão:** *S. capitata* é uma causa rara, mas emergente, de infecção hospitalar em pacientes imunocomprometidos que acomete principalmente indivíduos com LA, neutropênicos severos e que receberam profilaxia com equinocandinas. O tratamento é controverso e os índices de mortalidade são altos. No caso relatado, apesar de a paciente não ter recebido profilaxia com caspofungina, iniciou terapia antifúngica precoce, o que, juntamente com os demais fatores de risco presentes, pode explicar a infecção por esse fungo incomum. Nesse caso, a paciente foi tratada sem sucesso com voriconazol. A terapêutica ideal para controle dessa infecção permanece desconhecida, aguardando mais estudos.

346. TROMBOSES DE REPETIÇÃO COMO ABERTURA DE QUADRO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Negreiros ES, Sousa VT, Alves RCS

Hospital Santa Isabel, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar caso clínico de leucemia promielocítica aguda (LPA) rara e a importância do tratamento com ATRA no desfecho do quadro. Apresentar revisão de literatura sobre quadros de trombose e LPA. **Materiais e métodos:** Análise retrospectiva de prontuário médico e termo de consentimento livre e esclarecido pelo paciente. **Relato de caso:** Paciente de 30 anos, iniciou, em fevereiro de 2016, quadro de dor lombar com irradiação para hemitórax esquerdo e piora progressiva do padrão respiratório, febre e derrame pleural, iniciado tratamento para quadro infeccioso, com boa resposta. Evolui com piora do padrão respiratório, associado à dor em panturrilha esquerda, confirmada por ultrassom doppler, trombose venosa profunda em veias gastrocnêmias e tibiais posteriores e tromboembolismo pulmonar e iniciada anticoagulação plena. Em seguida, apresentou episódio de trombose em veias solear à direita e, posteriormente, após manipulação, em veia axilar direita. Concomitante ao quadro, iniciou quadro de plaquetopenia persistente, sem causa justificada apesar de investigação. Realizado mielograma para propedêutica, evidenciando LPA, iniciado ácido transretinoico (ATRA) idarrubicina, mantido anticoagulação plena com heparina não fracionada, e internado em UTI, devido grande risco de sangramento. Paciente com boa resposta à linha de terapia estabelecida, recebeu alta em uso de warfarina **Discussão:** LPA corresponde a 10-15% das leucemias agudas e, na maioria dos casos, está associado a translocação (15; 17). Tende a apresentar coagulopatias e, na maioria das vezes, se mostra com distúrbios hemorrágicos, devido a hiperfibrinólise, proteólise e coagulação intravascular disseminada; porém, apesar de infrequente, pode evoluir com trombose. Era considerada a leucemia mais fatal e tornou-se hoje a de melhor prognóstico após introdução de ATRA, medicação que induz a diferenciação de promielócitos leucêmicos em granulócitos maduros; associado ao antracíclico, ou ao uso do trióxido de arsênico, como terapia combinada, reduziu essa incidência de óbito. Paradoxalmente, o ATRA — que induz a remissão completa na maioria dos casos e reverte rapidamente coagulopatia — foi implicado em estado trombótico em alguns estudos. Os mecanismos postulados incluem liberação de citocinas subsequentes ao início do tratamento e a rápida correção da fibrinólise pelo ATRA, induzindo um estado pró-trombótico. Nesse caso, observamos vários episódios de trombose pulmonar, nos membros inferiores e em membro superior (após procedimento invasivo), sem piora no estado protrombótico após introdução do ATRA. O paciente tinha uma apresentação rara da doença, o que atrasou diagnóstico inicial da LPA, mas não impediu que o tratamento fosse instituído ao diagnóstico. O evento trombótico em paciente com tendência hemorrágica prenuncia um mau prognóstico, visto que é necessário realizar anticoagulação pesando o risco-benefício caso a caso. Apesar disso, a literatura indica realização de anticoagulação e início de quimioterapia prontamente, como realizado em nosso paciente, que vem apresentando boa resposta. **Conclusão:** Apesar da característica principal da LPA ser tendências hemorrágicas, deve-se lembrar que esta é caracterizada por estado pró-trombótico e que tromboses também podem ocorrer. Pode-se concluir que a abordagem foi eficaz, visto que o paciente evoluiu bem com quimioterapia e anticoagulação plena.

347. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EM NEOPLASIAS LINFOPROLIFERATIVAS SINUSOIDAIS

Rabello T, Pinto ILS, Gontijo L, Valle CL, Gravina J, Arcuri I, Barreto L

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

Objetivos: As doenças linfoproliferativas sinusoidais se apresentam com lesão primária acometendo mucosa e seios paranasais, com uma apresentação arrastada até o diagnóstico. O linfoma plasmablástico (PBL) é uma neoplasia de alto grau, geralmente associado ao HIV, mas podendo se manifestar em indivíduos imunocompetentes. Em virtude de suas características clínicas e patológicas peculiares, o PBL pode representar um desafio diagnóstico e terapêutico. **Materiais e métodos:** Trata-se de um relato de caso para o qual foi obtido o termo de consentimento específico para esse trabalho. **Resultados:** RS, 74 anos, branco, previamente hipertenso, ex-tabagista, com uma história de 3 meses de evolução de epistaxe unilateral associada ao crescimento de uma massa na maxila esquerda e cavidade oral. Foi realizada ressonância magnética dos seios da face e do *cavum* que evidenciou lesão expansiva, infiltrativa em seio paranasal esquerdo com extensão para fossa nasal bilateralmente. Falha óssea em lâmina papirácea com insinuação para cavidade orbitária, rechaçando discretamente a gordura extraconal e globo ocular contralateral. Realizada biópsia dessa lesão fora da instituição, com laudo de plasmocitoma — proliferação atípica com evidências de monoclonalidade para cadeia leve kappa, expressando ciclina -D1 multifocal e CD138+. Encaminhado ao INCA com bom estado geral,

sem sintomas B, KPS 90%. PS1. Sem alterações laboratoriais de admissão e sorologias negativas. Revista a biópsia de *cavum* pelo INCA, que confirma plasmocitoma. Solicitada imuno-histoquímica complementar, que apresentou KI67 70%, seguida investigação para mieloma múltiplo que se mostrou negativa, confirmando o plasmocitoma solitário. Paciente foi encaminhado à radioterapia. Após 2 semanas, evoluiu com aparecimento de um conglomerado linfonodal cervical à esquerda, com crescimento rápido e aumento da lesão maxilar, que nos fez repensar o diagnóstico, não só pela apresentação clínica atípica, mas pela imuno-histoquímica conflitante para plasmocitoma. Realizada biópsia da nova massa para elucidação diagnóstica e após correlação clínico-patológica, foi revisada como linfoma agressivo com diferenciação plasmablástica e KI67: 70%, EBV-LPM1 negativo. Seguido estadiamento com biópsia de medula óssea negativa e PET com SUV alta em conglomerado cervical a esquerda e *cavum*, ambas escápulas, clavícula esquerda e esterno. Após estadiamento completo -IVA, R-IPI 3 foi prescrita poliquimioterapia com esquema CHOP, e o paciente segue em tratamento sem intercorrências. **Discussão:** O caso apresentado nos mostra a desafio do diagnóstico nas neoplasias linfoproliferativas sinusoidais, uma vez que o diagnóstico mais comum nesta topografia é o de linfoma difuso de grandes células B (55%), seguido de linfoma de células T periféricas (33,3%) e linfoma angiocêntrico (17,7%). Nosso paciente, apesar de inicialmente apresentar diagnóstico como SOP, mostrou comportamento atípico tanto clinicamente quanto no painel imuno-histoquímico, o que nos levou a uma extensa discussão acerca da reavaliação e nova abordagem, que culmimou no diagnóstico de linfoma plasmablástico. **Conclusão:** O caso descrito salienta a importância da avaliação criteriosa quando há evolução atípica na apresentação dos nossos pacientes, mesmo em patologias menos frequentes e o contato próximo entre clínicos e patologistas.

348. IMPACTO PROGNÓSTICO DA EXPRESSÃO GÊNICA DO DNMT3A EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Oliveira MM[a], Bezerra MF[b], Branco GVMC[a], Silva JLC[a], Araújo GVS[a], Assis RA[c], Bezerra MAC[a], Araujo ARL[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), Recife, PE, Brasil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: Técnicas de sequenciamento global do genoma revelaram novas mutações recorrentes em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA), muitas dessas envolvendo genes relacionados à regulação epigenética. Neste contexto, merece destaque o gene DNMT3A, codificante da principal metiltransferase responsável pela metilação *de novo* do DNA e que se encontra frequentemente mutado em neoplasias hematológicas. Mutações no DNMT3A têm sido apontadas como importante evento para o desenvolvimento da LMA. No entanto, a capacidade de as mutações no DNMT3A afetarem seus níveis de expressão gênica é incógnita. Ademais, pouco se conhece sobre o perfil de expressão do DNMT3A e sua repercussão no fenótipo clínico da LMA. **Objetivo:** Determinar os níveis de expressão do DNMT3A em pacientes com LMA, correlacionando esses achados com o fenótipo clínico e sobrevida destes pacientes. **Metodologia:** No presente trabalho, 85 pacientes com LMA foram caracterizados quanto aos níveis de expressão do DNMT3A. Além disso, para investigar se o DNMT3A estava diferencialmente expresso nesses pacientes, também foram utilizadas 12 amostras de indivíduos saudáveis. Realizamos o PCRq para determinar a expressão gênica, onde a expressão relativa foi determinada pelo ΔCt, usando GAPDH (controle endógeno) para normalização. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o *software SPSS Statistics* 19.0. **Resultados:** A expressão do DNMT3A mostrou-se elevada nos pacientes com LMA quando comparados aos indivíduos saudáveis ($p = 0,007$). Ademais, observou-se que aqueles com cariótipo complexo apresentaram níveis de expressão maiores quando comparados aos demais grupos ($p = 0,005$). Para a avaliação da expressão do DNMT3A no fenótipo clínico da LMA, os pacientes foram categorizados em dois grupos baseados na expressão de DNMT3A: baixa expressão de DNMT3A; e alta expressão de DNMT3A. Foram verificadas associações entre a baixa expressão do DNMT3A e idade avançada ($p = 0,03$). Os perfis de expressão do DNMT3A não foram associados ao *status* mutacional do referido gene. No entanto, a análise de sobrevida revelou que a baixa expressão de DNMT3A tem impacto negativo na sobrevida dos pacientes, conferindo a eles menor sobrevida global ($p = 0,044$). **Discussão:** Relatórios sobre a expressão do DNMT3A na LMA são raros e controversos. Nossos achados corroboram com Mizuno et al. (2001) que, ao avaliar 50 pacientes com neoplasias hematológicas, observou aumento da expressão gênica do DNMT3A nos pacientes com LMA quando comparado às células hematopoiéticas normais. Ao investigar possíveis mudanças de expressão no gene DNMT3A resultantes do seu *status* mutacional em 96 pacientes com LMA, Zare-Abdollahi et al. (2015) não encontraram associação entre estas variáveis, sugerindo que seus efeitos prognósticos sejam independentes. Esses resultados reforçam nossos achados, onde observamos que a expressão do DNMT3A não é afetada pela presença de mutações nesse mesmo gene. **Conclusão:** O presente estudo demonstrou que a expressão gênica do DNMT3A possui valor prognóstico e que ele é independente da presença de mutações neste gene. Nossos resultados reforçam a importância do DNMT3A na patogênese da LMA e a necessidade de estudos que busquem a melhor compreensão dos mecanismos envolvidos nesta relação.

349. ESTADO REACIONAL DA MEDULA ÓSSEA SIMULANDO RECIDIVA DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO EM PRIMEIRA REMISSÃO

Salles LR, Nogueira FL, Junior JAS, Neto NN, Silva CXE, Silva ROPE, Gloria ABF, Fagundes EM

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivos: Apresentar um caso de uma paciente com LMA tratada com transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em primeira remissão completa e que apresentou blastos em número aumentado na medula óssea e sangue periférico durante processo infeccioso grave. **Material e método:** Revisão de prontuário e da literatura sobre o tema. **Resultados**: Paciente de 22 anos de idade, sexo feminino, com LMA de risco citogenético desconhecido, FLT3 negativo, CBFB e RUNX1/RUNX negativos, tratada com indução 7+ 3 (citarabina 200 mg/m^2 + daunorrubicina 60 mg/m^2), 2 consolidações com altas doses de citarabina (HiDAC) e transplante alogênico aparentado após primeira remissão completa em outubro de 2013. Evoluiu sem intercorrências durante o transplante, sem GVHD (doença do enxerto *versus* hospedeiro), usou ciclosporina por 6 meses e estava sem imunossupressão desde maio de 2015. Em junho de 2016, apresentou trauma em região submandibular esquerda após queda da própria altura, infecção secundária, choque séptico de foco cutâneo e insuficiência respiratória. Na admissão, o hemograma apresentava leucocitose de 31.400 com desvio à esquerda até mielócitos, 3% de blastos, anemia macrocítica e plaquetopenia grave. Feito mielograma, que evidenciou 25,4% de mieloblastos com componente monocítico, imunofenotipagem com perfil fenotípico clonal compatíveis com recidiva semelhante ao diagnóstico (6/9/2013), com exceção de perda de expressões do CD34 e CD117. Realizada biópsia da lesão infectada em região submandibular esquerda e descartado sarcoma granulocítico. Após antibioticoterapia de largo espectro, suporte ventilatório e uso de aminas vasoativas, evoluiu com melhora clínica progressiva do estado geral e do quadro infeccioso. A proposta seria a realização de quimioterapia de salvamento com novo transplante alogênico após estabilização do quadro. O hemograma evoluiu com desaparecimento dos blastos em sangue periférico, anemia normocítica normocrômica e normalização da contagem plaquetária e leucocitária. Foi repetido o mielograma, que mostrou medula óssea hipercelular com 1,2% de mieloblastos e discretas alterações diseritropoiéticas em menos de 10% das células — correspondendo à medula óssea em remissão. Paciente recebeu alta hospitalar e foi encaminhada para seguimento no ambulatório de hematologia. **Discussão**: A sobrevida média dos pacientes com recidiva após um TMO alogênico é de apenas 3 a 4 meses se nenhuma terapia adicional for realizada. Os únicos tratamentos que têm um potencial de cura nesses pacientes seriam um segundo transplante ou infusão de linfócitos. Entretanto, essa paciente não apresenta sinais de recidiva após resolução do quadro infeccioso. Remissões espontâneas são descritas na literatura, mas são raras e geralmente de curta duração. **Conclusão:** Embora exista a possibilidade de recidiva plena da doença, o melhor momento terapêutico nesse caso permanece por ser definido. A observação sem intervenção quimioterápica pode fazer com que se perca a melhor oportunidade de tratamento. Por outro lado, o início do tratamento indica a necessidade de prossegui-lo até um eventual segundo transplante, o que traz por si elevado risco de morbimortalidade.

Diante desse quadro, a nossa opção foi fazer um seguimento rigoroso sem intervenção no momento.

350. INVESTIGATION OF OUTCOMES IMMUNOPHENOTIPING OF ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA FROM RIO GRANDE DO NORTE, BRAZIL

Fernandes LL[a], Alves GVA[b], Júnior LSS[a], Gil EA[a], Silva DGKCE[a], Gonalves CAM[a], Paiva AS[a], Júnior GBC[a,b]

[a] *Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil*
[b] *Hemocentro Dalton Barbosa Cunha (HEMONORTE), Natal, RN, Brazil*

Introduction: Acute myeloid leukemia (AML) comprises a heterogeneous group of clonal myeloid precursor cell disorders with distinct clinical, morphologic, immunophenotypic, cytogenetic, and molecular features. Age is one of the most important predictors of outcomes in adult AML, and 20% to 30% of patients are older than 60 years of age at the time of diagnosis. **Objective:** To evaluate the outcomes of acute myeloid leukemia patients who were older than 60 years of age at the time of diagnosis and determine the prognostic factors in these patients. **Methods:** The results of 80 elderly patients with acute myeloid leukemia(48 male and 32 female) were retrospectively compared. **Results:** Fifty-six patients had newly diagnosed AML, six had recurrent disease, 15 had myelodysplastic syndrome (SMD) transformed, and three had refractory AML. Nineteen patients were aged between 60 and 65 years; 15, between 66 to 70 years; 16, between 71 and 75 years; and 30, above 80 years. Regarding clinical aspects, there was a predominance of splenomegaly, followed by hepatomegaly. Concerning the laboratory data, hyperleucocytosis, thrombocytopenia, and anemia were observed in most cases; the FAB classification was M1, M2, and M4 in most cases. Immunophenotyping revealed the presence of CD34 and CD117 in most cases and P-glycoprotein expression in 36 cases. **Conclusions:** The present results demonstrate the importance of clinical and laboratorial investigation in these group of patients in order to obtain more information about these cancers.

351. IMUNOFENOTIPAGEM POR CITOMETRIA DE FLUXO EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE NO ANO DE 2016

Alves GVA[a], Gil EA[b], Paiva AS[b], Gonalves CAM[b], Júnior LSS[b], Silva DGKCE[b], Freitas RV[a], Júnior GBC[a,b]

[a] *Hemocentro Dalton Barbosa Cunha (HEMONORTE), Natal, RN, Brasil*
[b] *Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil*

Introdução e objetivos: Embora a citomorfologia ainda seja importante no diagnóstico laboratorial das leucemias mieloides agudas (LMA), a imunofenotipagem tem se tornado essencial no diagnóstico e acompanhamento destas neoplasias. A citometria de fluxo (CF) tem se destacado como metodologia moderna, apresentando-se caracteristicamente como método de análise multiparamétrico e quantitativo de células sanguíneas, normais ou leucêmicas. O objetivo deste trabalho foi de realizar um estudo de imunofenotipagem e citomorfológico em 24 pacientes com LMA atendidos no Hemocentro Dalton Barbosa Cunha. **Metodologia:** A imunofenotipagem foi realizada pela CF com um painel de anticorpos monoclonais específico para leucemias agudas constituído de CD13/ CD33, CD34, CD45, CD14, CD7, CD3, CD4, CD8, CD19, CD10, HLADR, IgM, MPO e TdT. A hematimetria foi realizada por contadores hematológicos e a citomorfologia em distensões sanguíneas e de medula óssea coradas por Leishman. Paralelamente, também foram obtidas informações referentes aos doentes, tais como idade e sexo, bem como dados clínicos relacionados à doença. **Resultados:** Dos 24 indivíduos analisados, observou-se predomínio do sexo masculino, com 62,5% dos casos, em relação ao sexo feminino, com 37,5%. Em relação à faixa etária, constatou-se um maior número de casos em adultos. A respeito dos dados clínicos, observou-se que a hepatomegalia e a esplenomegalia estiveram presentes na maioria dos casos, com 87,5%, e 50% dos casos respectivamente. A imunofenotipagem demostrou um perfil característico de LMA com expressão de CD13/ CD33/ MPO em todos os casos, CD34/ HLADR na maioria dos casos e o CD14, que foi reativo nas leucemias monocíticas, tendo sido também observado negatividade aos antígenos linfoides como o CD19, CD10 e CD3, com exceção do CD7, que esteve presente em 2 casos de LMA CD34+. Em relação à citomorfologia, constatou-se uma correlação direta entre a classificação FAB e imunofenotipagem, observando-se um predomínio do tipo mielomonocítico (LMA-M4), que correspondeu a 41,7% dos casos, seguida pelo tipo M2. **Conclusões:** Estes dados demonstram a importância da imunofenotipagem no diagnóstico e caracterização das leucemias, sobretudo das formas agudas, visando o estabelecimento de um protocolo de tratamento adequado, bem como em um melhor acompanhamento dos portadores destas neoplasias. **Apoio:** FAPERN, CNPq, PROPESQ/UFRN.

352. USO INTEGRADO DOS MÉTODOS DE CITOGENÉTICA CONVENCIONAL E ENSAIOS DE BIOLOGIA MOLECULAR NA DETECÇÃO DE ALTERAÇÕES GENÉTICAS EM PACIENTES COM LMA *DE NOVO* DO ICAML-2015

Yamada ASGL, Silva FB, Koury L, Oliveira AID, de Deus Wagatsuma VM, Traina F, Rego EM

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

Introdução: O Consórcio Internacional de Leucemia Mieloide Aguda (IC-AML 2015) é um estudo multicêntrico que avalia a viabilidade da terapia de consolidação em pacientes adultos com LMA *de novo* de baixo ou intermediário risco em uso de doses intermediárias de citarabina associada a transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas. O estudo inclui 16 centros brasileiros, tendo como centro coordenador o Laboratório de Hematologia da FMRP-USP. Marcadores citogenéticos e moleculares contribuem com o diagnóstico e a classificação da LMA e a definição do grupo de risco desses pacientes. Anormalidades citogenéticas adquiridas ocorrem em aproximadamente 50% dos pacientes com LMA e são definidas como fator prognóstico de maior impacto na resposta à indução de terapia e sobrevida desse grupo de pacientes. O uso de métodos de biologia molecular inclue a detecção de rearranjos específicos, RUNX1/ RUNX1T1, CBFβ/ MYH11, PML/ RARα e mutações nos genes FLT3 e NPM1 por meio de qPCR e RT-PCR. A metodologia do *AML profiler* (Skyline), um novo ensaio de microarranjos, permite a detecção das anormalidades moleculares listadas acima e anormalidades específicas como mutação no CEBPα e níveis de expressão dos genes BAALC e EVI1, que apresentam significado clínico em LMA. O *AML profiler* é empregado em casos com citogenética normal ou inconclusiva ou em casos inconclusivos para métodos convencionais de biologia molecular. **Objetivo:** Descrever a importância do uso integrado de métodos de biologia molecular e citogenética em pacientes com LMA. **Material e método:** Foram recebidas, até o presente momento, 20 amostras de pacientes referentes ao estudo IC-AML 2015 no centro coordenador e realizado as metodologias de citogenética convencional, qPCR, RT-PCR e *AML profiler*. **Resultados:** Foram avaliados 19 amostras pela citogenética convencional, sendo que 3 pacientes apresentaram casos raros de tetraploidia. A citogenética convencional permitiu a detecção de 4 casos com cariótipo complexo, sendo que anormalidades mais comuns envolveram os cromossomos 5q, 7q e 17. Através da análise do cariótipo, 5 casos apresentaram normais, 7 apresentaram inconclusivos e 1, em avaliação. Em relação aos ensaios convencionais realizados pela biologia molecular, dentre os 20 pacientes analisados, 3 apresentaram positivos para a mutação FLT3-ITD; todos apresentaram negativos para a translocação RUNX1/ RUNX1T1; e 2, positivos para CBFβ/MYH11. Para mutação do NPM1, 2 pacientes apresentaram resultado positivo, 16 negativos para mutação e 2 não foram avaliados. Casos que apresentaram com cariótipo normal (n = 2) ou inconclusivo (n = 1) e resultado negativo para os métodos convencionais de biologia molecular foram submetidos à análise de microarranjos (Skyline). Os resultados apresentaram compatíveis com a citogenética convencional e biologia molecular e a metodologia de microarranjos permitiu a detecção de um baixo nível de expressão no gene BAALC em um dos casos. **Conclusão:** O uso combinado da citogenética convencional e da biologia molecular permitiu a identificação de alterações genéticas que contribuíram para definição prognóstica e estratificação de risco e a estratégia terapêutica em pacientes com LMA.

353. INVESTIGATION OF DNMT3A AND IDH2 MUTATIONS IN DE NOVO ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Bezerra MF[a], Oliveira MM[a], Franca PRA[a], Assis RA[b], Machado CGF[c], Lima ASM[a], Bezerra MAC[a], Lucena-Araujo AR[a], Beltrão EIC[a]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[b] *Hospital do Câncer de Pernambuco (HCP), Recife, PE, Brazil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil*

Introduction/Objectives: In the last two decades, many acute myeloid leukemia (AML)-related somatic mutations have been identified and used to define prognostically relevant subsets of AML. More recently, new generation sequencing techniques allowed the discovery of mutations in genes encoding for proteins involved in epigenetic regulation such as *DNMT3A*, *IDH1/2, AXSL1,* and *TET2*. Such genes constitute a novel class of mutations that complements the traditional class I and class II mutations, which affects proliferation and hematopoietic differentiation, respectively. Due to its high frequency in *de novo* AML, mutations in epigenetic modifiers have been investigated as predictors of outcome, chemotherapy response, and relapse. Additionally, there have been massive efforts to establish new therapies targeting mutant epigenetic regulators. In this context, the investigation of those mutations in distinct populations may provide relevant data for prognostic stratification and therapy decision. In the present study, the frequency of *DNMT3A* exon 23 and *IDH2* mutations in non-selected patients diagnosed with *de novo* AML was assessed, as well as its association with clinical and laboratory features. Subsequently, the impact of mutations on clinical outcome (excluding acute promyelocytic leukemia) was investigated. **Methods:** Overall, 243 subjects from Pernambuco, Brazil, diagnosed with *de novo* AML were included. Patients were classified according to morphological, immunophenotypic, and cytogenetic findings. Treatment consisted of induction with standard 3+7 (daunorubcin + cytarabine) protocol, followed by two to three cycles of consolidation with high-dose cytarabine. Patients who proceeded to bone marrow transplant were censored in the date of the transplant. Mutations were accessed by Sanger direct sequencing (*DNMT3A*) or allele-specific PCR with posterior confirmation by sequencing (*IDH2*). **Results:** A total of 232 and 214 patients were successfully genotyped for *DNMT3A* and *IDH2*, respectively; 23 (10%) patients presented mutations in the *DNMT3A* exon 23 (19 were in arginine R882) and 26 (12%) presented mutations in the *IDH2* (17 in R140 and nine in R172). Regarding the clinical and laboratory features, *DNMT3A* was associated with an older age (p = 0.032), NPM1 mutations (p = 0.036), M4 FAB subtype (p = 0.04), hyperleukocytosis (p = 0,026) and normal karyotype (p = 0,006). Interestingly, *IDH2* mutations were also associated with older age (p = 0,004) and NPM1 mutations (p = 0.021). Applying the Kaplan-Meier method, no significant differences were observed in neither overall survival (*DNMT3A*: 230 d vs. 177 d, p = 0.704, *IDH2*: 320 d vs. 62 d, p = 0.335) or disease-free survival (*DNMT3A*: 377 vs. 756, p = 0.485, *IDH2*: 412 vs. 390, p = 0.830). **Discussion/Conclusion:** Although some authors have reported a worse outcome for *DNMT3A/IDH2* -mutated AML patients, the present results, obtained from a real-life setting, suggest that the significance of those genes as routine prognostic markers is still uncertain. In addition, the high frequency of *DNMT3A/IDH2* mutations in NPM1-mutated AML have been reported previously and may suggest important biological interactions among those genes. Thus, the exact mechanism needs to be clarified in further functional investigation.

354. AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DOS DIAGNÓSTICOS HEMATOLÓGICOS POR IMUNOFENOTIPAGEM ATRAVÉS DE CITOMETRIA DE FLUXO REALIZADA NO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA DE 2011 A 2016

Brunelli T[a], Corvellone L[a], Takao GM[a], Santos EAD[b], Cliquet MG[a]

[a] *Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (FCMS), Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), Sorocaba, SP, Brasil*

Objetivo: Avaliar a incidência de patologias hematológicas diagnosticadas no Conjunto Hospitalar de Sorocaba em um período de 5 anos. **Materiais e métodos**: A análise foi feita a partir de laudos concluídos das imunofenotipagens por citometria de fluxo (IFCF), entre o período de 2011 e maio de 2016. A análise levou em consideração (1) gênero do paciente, (2) idade, (3) ano da coleta do exame e (4) resultado da análise. A amostra é composta por 392 laudos. **Resultados:** Dos 392 laudos analisados, 216 (55,10%) correspondiam a pacientes do sexo masculino e 176 (44,89%), do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 53,68 anos, sendo a mínima registrada de 29 dias e a máxima de 92 anos; 3 laudos não continham essa informação. Quanto ao ano de coleta, 73 (18,62%) foram em 2011, 64 (16,32%) em 2012, 97 (24,74%) em 2013, 90 (22,95%) em 2014, 30 (7,65%) em 2015 e 38 (9,69%) até o mês de maio de 2016. Quanto aos **Resultados:** ausência de população celular com imunofenótipo anômalo (23,46%); inconclusivo (2,29%); material inadequado (1,27%); leucemia mieloide crônica (1,78%); leucemia mieloide aguda (16,67%); leucemia promielocítica aguda (1,53%); leucemia linfoide crônica (15,30%); leucemia linfoide aguda (5,35%); leucemia linfoblástica B comum (1,78%); síndrome mieolodisplásica (4,84%); HPN (1,27%); neoplasia de linfócitos B maduros (2,80%); pesquisa de doença residual mínima negativa (2,04%); não publicados (9,94%); neoplasia de células plasmáticas (0,51%); neoplasia de linfocitos T maduros (0,25%); degeneração celular (0,25%); linfoma de células do manto (0,51%); linfocitose (1,27%); leucemia aguda mista (0,51%); eosinofilia (0,51%); mieloma múltiplo (0,51%); leucemia mielomonocítica crônica (0,76%); neutropenia (0,76%); sinais de displasia medular (2,29%); linfoma não Hodgkin (0,51%); aplasia/ hipocelularidade medular (0,25%); leucemia linfoblástica T (0,25%); leucemia monoblástica aguda (0,25%); leucemia aguda indiferenciada (0,25%); monocitose (0,25%); e medula hipercelular (0,25%). **Discussão:** A maior parte dos exames foi realizada em homens, a maioria adultos. O ano 2013 teve maior número de exames e 2015, o menor. Ausência de população celular com imunofenótipo anômalo prevalece como maioria das conclusões nos laudos. Entre as neoplasias, a LMA e a LLC são as mais prevalentes. Dentre os resultados alterados não neoplásicos, constam mais frequentemente achados de displasia medular e linfocitose. Apenas pequena parte da amostra foi inconclusiva, porém uma porcentagem relevante não teve seu laudo publicado no serviço de busca, dificultando o trabalho de profissionais e enviesando a amostra. **Conclusão:** A IFCF foi útil na grande maioria dos casos para diagnóstico e investigação das patologias hematológicas. Foi útil na caracterização fenotípica, no diagnóstico, classificação, prognóstico, estadiamento e monitoramento dos pacientes.

355. NEOPLASIA DE CÉLULA DENDRÍTICA PLASMOCITOIDE BLÁSTICA INFILTRATIVA EM PELE: RELATO DE CASO

Cordeiro BVP[a], Brigatto FS[b], Seole MJL[b], Paganini AG[b], Ferreira CAA[a], Abreu MAMM[a,b], Lopes DS[b], Pereira LP[b], Bressa RC[a,b], Bressa JAN[a,b]

[a] *Hospital Regional Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil*
[b] *Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, SP, Brasil*

Introdução: A neoplasia de célula dendrítica plasmocitoide blástica (BPDCN) infiltrativa em pele é uma patologia rara, representando menos de 1% das leucemias e menos de 0,7% dos linfomas cutâneos. Essa patologia é descrita em diferentes grupos, mas a maioria dos pacientes tem mais de 60 anos e é do sexo masculino. Caracteriza-se predominantemente pelo envolvimento cutâneo, concomitante com acometimento de medula óssea e sangue periférico. É uma doença agressiva, de mau prognóstico e com poucos dados na literatura. **Material e métodos:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso com revisão bibliográfica em bancos de dados (Cochrane, PubMed). **Resultado:** Paciente, 70 anos, sexo masculino, hipertenso, procurou atendimento médico com quadro de astenia, vertigem persistente nos últimos 3 meses, além de lesões cutâneas eritematosas difusas principalmente no tronco. Na admissão, apresentava hemograma com anemia (9,3 g/dL), plaquetopenia (35.000) e leucócitos 12.000, com 32% de neutrófilos, 20% linfócitos e 48% de blastos. Foram solicitados cariótipo e imunofenotipagem. O cariótipo não apresentou alterações, enquanto a imunofenotipagem demonstrou células anômalas de origem hematopoiética que expressam os antígenos CD4, CD56, CD123 de elevada intensidade, TCL1 intracitoplasmático, HLA-DR, CD117 de baixa intensidade, CD7 e CD45 de moderada intensidade, na ausência de quaisquer outros marcadores linhagem-específicos das séries mieloide e linfoide B ou T. A análise citomorfológica da medula óssea revelou a presença de células com características blásticas e cadeias de vacúolos citoplasmáticos submembranosos em forma de colar de pérolas. A correlação desses achados favoreceu a hipótese de neoplasia de células dendríticas plasmocitoides blásticas. Biópsia da pele apresentava proliferação atípica de células pequenas, com núcleos irregulares e hipercromáticos, e escasso citoplasma disposto ao redor de vasos superficiais e profundos, assim como de anexos cutâneos. Ao estudo imuno-histoquímico, estas células são positivas para CD45, CD56, CD 4 (intensidade fraca) e TDT, além de exibirem alto índice de proliferação celular ao KI67. Os marcadores de linfócitos T e B foram negativos. O conjunto dos achados histopatológicos favoreceu o diagnóstico de neoplasia de células dendtríticas plasmocitoide blástica infiltrativa em pele. Foi proposto tratamento quimioterápico com esquema CHOP 8 ciclos, devido à idade e *status performance*. Paciente apresentou remissão completa de lesões de pele, mas manteve plaquetopenia (50.000) e anemia (Hb: 10,1 g/dL). **Discussão:** As células dendríticas são apresentadoras de antígeno produzidas na medula óssea e acumuladas nos linfonodos e

em mucosa. As lesões mostram-se como placas ou tumores marrons ou violáceos, e também lesões dispersas ou solitária. O tratamento ainda é discutível, devido à pouca informação na literatura. Geralmente são realizados quimioterapia e acompanhamento após os ciclos, com remissão em alguns casos e recidiva importante. **Conclusão:** Estudos demonstram que, quanto mais jovem o paciente, melhor é a resposta ao tratamento e melhor o prognóstico. É uma patologia que apresenta evolução sombria, com remissão por curtos períodos e recaídas em grande quantidade de casos.

356. EVALUATION OF TERRA EXPRESSION LEVELS AND ITS CORRELATION WITH TELOMERE LENGTH IN PATIENTS WITH ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Zanelatto LC[a,b], Silva JPL[a,b], Santana-Lemos BA[a,b], Calado RT[a,b]

[a] *Laboratório de Hematologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil*

Introduction: Telomeres are structures that participate in cellular homeostasis, protecting the ends of chromosomes against DNA degradation and maintaining genomic integrity. Constitutive mutations that severely reduce the elongation capacity of telomeres by telomerase can make its repair defective, causing accelerated telomeric loss. This condition eventually results in telomeres that reach a critically short length, influencing the emergence of neoplasms, such as acute myeloid leukemias (AML). A new non-coding RNA linked to telomere's biology, called TERRA (telomeric repeat-containing RNA), transcribed from the subtelomeric region of chromosomes, is related to telomerase activity and regulation of telomere length. Altered TERRA levels deserve special attention due to their influence in promoting telomere shortening. **Objectives:** In this study, TERRA expression levels and telomere length were measured in hematopoietic cells of patients with AML and healthy controls. **Methodology:** Total peripheral blood cells or bone marrow biopsy from AML patients (n = 9, age from 1-90, mean = 50) and healthy individuals (n = 10, age from 25-71, mean = 40) were used for DNA and RNA extraction. Telomere length was measured by qPCR, with the mean length of telomeres calculated as the relative T/S ratio for each sample. TERRA levels of three subtelomeric regions (chromosomes 15q, 10q, and Xq/Yq) were quantified by RT-qPCR, and the relative expression levels were determined by $2^{-\Delta\Delta Ct}$ method. VA-13 and Hela cell lines were used as controls in telomere length and TERRA expression. **Results:** AML cells had short telomeres (mean T/S ratio = 0.35) as compared to cells from healthy individuals (mean T/S ratio= 0,75) and control groups (T/S ratio = 1.35 for VA-13 and 1.01 for Hela; $p < 0.001$_. TERRA expression levels were very high in AML samples for all three subtelomeric regions tested, whereas TERRA expression was decreased in healthy individuals ($p < 0.001$ for 15q, 10q, and Xq/Yq). **Discussion:** *In vitro* studies in mammalian cells have shown that TERRA can inhibit telomerase activity and promote telomere shortening. Moreover, evidence indicates that TERRA is capable of forming DNA-RNA hybrids with telomeres ("R-loops"), which might favor homologous recombination between them, delaying cellular senescence and facilitating genomic instability. The correlation between high TERRA expression levels and decreased telomere length found in the AML samples suggest that TERRA might influence the promotion of telomere shortening in these neoplasias. **Conclusion:** TERRA expression is high in AML blast cells. To the best of the authors' knowledge, this is the first study on TERRA in hematologic neoplasms. This could provide a greater understanding of how these diseases arise and develop, and result in new therapeutic strategies and aid clinical decisions in the future.

357. LEUCEMIA DE CÉLULAS NK AGRESSIVA EM PACIENTE PORTADOR DE MICOSE FUNGOIDE: DESAFIO DIAGNÓSTICO

Junior WFS, Abdo ANR, Lage LAC, Siqueira SAC, Pereira J, Dorlhiac-Llacer PE, Junior JAS

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia de células *natural-killer* (LNK) agressiva é a forma mais rara e fulminante das neoplasias de células NK. Como o linfoma T/NK extranodal, há relação com infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) e baixa responsividade aos esquemas quimioterápicos atuais. O conhecimento atual desta neoplasia baseia-se em séries de casos publicados na Ásia e Europa. **Objetivo:** Descrever um caso de LNK agressiva em paciente com micose fungoide (MF), de apresentação atípica e difícil diagnóstico. **Material e métodos:** Revisão de prontuário do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo. **Relato de caso:** Paciente caucasiana de 68 anos, portadora de MF em estágio clínico IIA (ISCL/ EORTC), é admitida com quadro febril diário, sudorese noturna e perda de peso há 1 mês da internação. Apresentava-se pálida, emagrecida e com leve hipoxemia. Possuía também as lesões cutâneas infiltrativas e tumorais da MF, sobre as quais negava piora recente. Na avaliação laboratorial havia pancitopenia (Hb: 9 g/dL; VCM: 87 fl; leucócitos: 1.740 cels/mm^3, com 870 neutrófilos e 660 linfócitos; e plaquetas 110.000 cels/mm^3). Os níveis de DHL e beta-2-microglobulina encontravam-se levemente elevados. Notava-se nível de ferritina de 6.579 ng/mL. A avaliação morfológica e imunofenotípica do sangue periférico (SP) não evidenciava aumento de formas de Sézary ou população linfoide atípica, havendo, entretanto, uma pesquisa de clonalidade T positiva. Mielograma mostrava aumento de linfócitos *large-granular* (22,8%). A biópsia de MO era hipercelular às custas de infiltração por células linfoides pequenas CD3+ e CD56+, com expressão de CD8, CD16, granzima B e TIA-1, com CD57, CD2, CD7 e CD4 negativos pela imuno-histoquímica. Hibridização *in situ* para EBV negativa, assim como PCR para EBV em SP negativo. Paciente evoluiu com rápida piora da pancitopenia, mantendo febre e hipoxemia a despeito de antibioticoterapia. Em 8 dias, evoluiu com piora do quadro respiratório e choque refratário, indo a óbito durante a investigação. A necropsia mostrou infiltração linfocitária nos pulmões, tireoide, miocárdio, pâncreas, peritônio e sistema nervoso central e figuras de hemofagocitose na microscopia de pulmão e encéfalo. **Discussão:** A LNK agressiva ainda permanece como desafio diagnóstico e terapêutico, sendo uma entidade altamente fatal. O caso descrito apresentou uma dificuldade diagnóstica adicional por ter uma particular forma de apresentação, sem envolvimento leucêmico ou linfonodal. Destaca-se no caso o aparecimento da LNK como segunda neoplasia (5 anos após diagnóstico da MF) — não encontrado na literatura descrições de associação com outras neoplasias hematológicas. Raras publicações têm descrito apresentação aleucêmica e infiltrativa das LNK. O desfecho letal é regra em todos os casos descritos, havendo associação da LNK agressiva com morte súbita ou não esclarecida, como no relato apresentado. **Conclusão:** O hematologista deve ter alto grau de suspeição para neoplasias raras e fulminantes como as LNK agressivas, frequentemente simulando quadros infecciosos agudos e evoluindo quase sempre com hemofagocitose subclínica e morte, com raros casos de remissão transitória alcançados com quimioterapia intensiva. O diagnóstico precoce deve ser a atual meta nestes casos, a fim de se obter tempo hábil para tratamento e estabelecimento de esquemas eficazes.

358. LMA COM REARRANJO BCR-ABL1 EM RECEPTOR DE TRANSPLANTE PULMONAR: TERAPIA-ALVO INDUZ REMISSÃO A LONGO PRAZO

Junior WFS, Rosa LI, Medina AB, Tucunduva LTCM, Buccheri V, Velloso EDRP

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) associada à t(9; 22) é uma entidade controversa que representa menos de 1% dos casos de LMA *de novo* e que, caracteristicamente, carrega um prognóstico sombrio, a despeito do uso de inibidores de tirosina quinase (ITK) ou transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH). A ocorrência de cromossomo Filadélfia em pacientes expostos a terapias citotóxicas foi raramente descrita, geralmente manifestando-se como LMC ou LLA. **Objetivo:** Descrever um caso de LMA-Ph em paciente transplantado de pulmão com remissão prolongada com ITK em monoterapia. **Relato de caso:** Homem de 37 anos, submetido a transplante de pulmão em 2004 por fibrose cística, portador de insuficiência renal crônica não dialítica e em uso de terapia imunossupressora, apresentando achado de blastos em hemograma de rotina após 11 anos do transplante (Hb:10,2 g/dL; leucócitos: 19.800 cels/mm^3; 41% de blastos agranulares). Aspirado medular evidenciando 42,5% de blastos, mieloperoxidase negativos (citoquímica), com expressão dos antígenos CD45, CD117, HLA-DR, CD13 e CD33. Cariótipo de MO revelava apenas cromossomo Filadélfia em 17/ 20 metáfases analisadas, com presença do transcrito $p190^{BCR-ABL}$ por PCR. O paciente foi considerado *unfit* para terapia citotóxica convencional e submetido a monoterapia com imatinib 400 mg/dia, apresentando remissão citogenética com 3 meses e resposta molecular menor (PCR < 1%) com 6

meses de terapia-alvo. Persiste em acompanhamento ambulatorial há 12 meses, sem grandes toxicidades ao ITK, mantendo níveis de transcrito abaixo de 1% e sem mutações ABL1 presentes. **Discussão:** A t(9; 22) tornou-se uma entidade recorrente em LMA *de novo* reconhecida pela WHO em 2016, sendo importante a pesquisa citogenética desta alteração, visto o impacto terapêutico do uso de ITK nestes casos. A presença de metáfases normais junto ao cromossomo Ph, bem como a ausência de basofilia e esplenomegalia, corroboram o surgimento recente da neoplasia. A ocorrência desta translocação em pacientes previamente expostos à quimioterapia ou imunossupressores, como no caso relatado, já foi descrita na literatura, mas sempre associada à LLA ou à LMA secundária à LMC. A mediana de sobrevida destes pacientes é reduzida, sendo em torno de 2,5 meses, mesmo com o uso de quimioterapia convencional ou TCTH, não indicadas no caso apresentado dadas as comorbidades do paciente. **Conclusão:** A LMA-Ph *de novo* é descrita raramente na literatura, geralmente em pacientes sem antecedentes dignos de nota, carregando por si só um prognóstico sombrio, marcado pela má resposta à terapia convencional e ITKs, mesmo quando consolidadas com TCTH alogênico. Apresentamos um caso atípico de LMA-Ph em paciente não candidato à tratamento convencional, com resposta molecular menor sustentada por pelo menos 12 meses somente com ITK e com excelente tolerância ao tratamento.

359. HIGH BAALC EXPRESSION IS ASSOCIATED WITH POOR PROGNOSIS IN ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA

Lucena-Araujo AR[a,b], Melo RA[c], Bittencourt R[d], Pasquini R[e], Pagnano K[f], Fagundes EM[g], Chauffaille ML[h], Chiattone CS[i], Jacomo RH[a,b], Rego EM[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil*
[d] *Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil*
[e] *Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil*
[f] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[g] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[h] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[i] *Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brazil*

Introduction: High *BAALC* expression in cytogenetically normal-acute myeloid leukemia (CN-AML) was previously associated with primary resistant disease, shorter relapse-free, disease-free, and overall survival. However, there is no published data evaluating the clinical impact of the *BAALC* expression in acute promyelocytic leukemia (APL). **Objective**: To determine the *BAALC* expression in samples from APL patients enrolled in the International Consortium on Acute Promyelocytic Leukemia (IC-APL) trial and analyzed its relationship with clinical outcome. **Casuistic and methods**: The study included 124 APL patients (age, 15-73 years) treated according to the IC-APL protocol. The treatment schedule was identical to that adopted in the PETHEMA/HOVON LPA2005 trial, except for the replacement of idarubicin by daunorubicin. ATRA treatment was initiated immediately in all cases in which the diagnosis of APL was suspected based on morphology. According to PETHEMA/GIMEMA criteria, APL patients were stratified as follows: low (24/124; 20%), intermediate (55/124; 44%), and high-risk (45/124; 36%) of relapse. As normal controls, total bone marrow (n = 8) from healthy donors (age, 18-60 years) were collected. Additionally, 17 core-biding factor (CBF)-leukemia, 19 CN-AML, and 11 complex karyotype AML were included. Gene expression profile was analyzed by real-time quantitative PCR. Based on ROC curve analysis, the median value of *BAALC* expression was adopted as cut-off to dichotomize patients into "low" and "high" *BAALC* expression groups. **Results**: *BAALC* expression was significantly lower in APL samples (p = 0.012). No difference between APL and healthy donors was detected. Subsequently, the analyses were restricted to APL patients. There was no relevant difference between APL patients with low and high *BAALC* expression with respect to baseline features. Overall, 104 (84%) achieved complete hematologic remission (CR). *BAALC* expression had no impact on CR achievement (p = 0.808). Patients with high *BAALC* expression exhibited significantly shorter survival than patients with low *BAALC* expression (p = 0.033), although this result was no longer significant after adjustment (hazard ratio, HR: 2.38, 95% confidence interval (CI): 0.91-6.22; p = 0.074), considering gender, leukocyte counts, and age as confounders. Patients with a high *BAALC* expression had significantly shorter disease-free survival when compared with patients with a low *BAALC* expression (p = 0.014). These results were consistent with the multivariate proportional hazards regression analyses (HR: 5.07, 95% CI: 1.07-23.8; p = 0.04). Subsequently, the impact of *BAALC* expression was assessed in each relapse risk group. For the low-risk group, high *BAALC* expression had no impact on CR (p = 0.166) or OS (p = 0.579). No relapse was detected in this group. Similar results were observed in the intermediate-risk group (CR, p = 0.422; OS, p = 0.153; DFS, p = 0.135). In contrast, high *BAALC* expression identified patients assigned to the high-risk group with shorter DFS (p = 0.026). **Discussion and conclusion**: Lack of confirmation in an independent cohort and unavailability of arsenic trioxide treatment in Brazil are some of the limitations of the present study. Nevertheless, this was the first study to evaluate the prognostic impact of *BAALC* expression in APL and address these findings to a large and prognostically distinct subset of APL, such as high-risk patients.

360. BLASTIC PLASMOCYTOID DENDRITIC CELL NEOPLASM

Centrone R, Barbieri H, Santucci R, Belesso M, Dias D, Garcia LYC, Vargas J, Alves A, Aranha M

Instituto HEMOMED, São Paulo, SP, Brazil

The authors report the case of a 46 year-old woman who presented with weight loss, skin lesions, lymphadenopathy, breast mass, thrombocytopenia, and leukocytosis. Bone marrow examination showed infiltration by blastic tumor cells expressing CD 4, CD 56, and CD 123, in the absence of any lineage-specific markers for B cells, T cells, myeloid and monocyte and lacking CD 34 expression. Skin and breast nodules samples showed the same pattern of antigen expression on immunostaining analysis. She was treated with hyper-CVAD protocol (alternate cycles of cyclophosphamide, vincristine, doxorribicin, and dexamethasone and methtrexate and cytarabine) followed by a HLA-matched sibling hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in first complete remission. The patient is currently alive in complete remission, 24 months after presentation. **Discussion**: BPDCN is a rare hematopoietic malignancy with a high frequency of cutaneous and bone marrow involvement and leukemic dissemination. BPDCN is characterized by an aggressive behavior and a dismal prognosis, with a mean overall survival of 12 to 14 months. No standardized therapeutic approach has been established for this disease, and a large number of conventional chemotherapy protocols have been used as first line treatment. HSCT appears to be an attractive treatment option, although is mostly anecdotal, supported by small case series. In the case reported, the patient achieved complete remission and is still alive 24 months after presentation using hyper-CVAD protocol and HLA-matched sibling HSCT.

361. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E LABORATORIAIS AO DIAGNÓSTICO E EVOLUÇÃO DE PACIENTES COM LEUCEMIA AGUDA PROMIELOCÍTICA (LAP) TRATADOS EM UMA INSTITUIÇÃO PÚBLICA NO PERÍODO DE UM ANO

Séllos F, Fontes E

Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A leucemia aguda promielocítica (LMA-M3 pela classificação FAB ou leucemia mieloide aguda com anormalidade genética recorrente — t(15; 17) — pela classificação da OMS, 2008) é um subtipo infrequente de LMA. Apresenta, paradoxalmente, o melhor prognóstico, mas também a maior mortalidade precoce (chegando a 10% em resultados de grupos cooperativos) entre as leucemias mieloides agudas. Sangramento, principalmente em sistema nervoso central (SNC), é a principal causa. Apresentamos as características clínicas e laboratoriais iniciais de pacientes com LAP tratados em uma instituição pública do Rio de Janeiro no período de 1 ano (1 de julho de 2013 a 30 de junho de 2014), bem como a evolução desses pacientes durante a primeira internação. **Método:** Estudo de casos. **Resultados:** No período do estudo, foram diagnosticados, na instituição, 64 casos de LMA *de novo*. Destes, 12 preencheram critérios para o diagnóstico de LAP. A mediana de idade

foi de 33 anos (17-73 anos) e a relação M/F: 2/1. Em 9 pacientes foi comprovada a t(15; 17). Em 2 foram utilizados os critérios morfologia + imunofenótipo + citoquímica para o diagnóstico e em 1 paciente consideramos morfologia + imunofenótipo devido à inexistência de outros exames. Coagulopatia foi definida quando, além da clínica sugestiva, pelo menos 2 dos seguintes exames estavam alterados: tempo e atividade da protrombina (TAP), tempo parcial de tromboplastina (PTT), dímeros D (DD), produtos de degradação de fibrina (PDF), dosagem de fibrinogênio. Embora o número reduzido da amostra não permita uma comparação fidedigna com estudos da literatura, alguns dados merecem destaque: o percentual de LAP observado (18,75% das LMA diagnosticadas no período) foi bem maior do que o relatado na literatura. Oito doentes apresentavam coagulopatia ao diagnóstico, sendo que em 3 havia sangramento em SNC. Quatro doentes (33%) estavam acima de 60 anos (a maior incidência reportada é entre 40-50 anos). Leucometria > 10.000/mm^3, considerada de mau prognóstico, foi observada em quase 50% dos pacientes (5/ 12); nenhum deles era M3v. Houve 6 óbitos (50%) nos primeiros 30 dias – mortalidade precoce. Todos tiveram sangramento como causa (5 em SNC e 1 em pulmão). **Discussão e conclusão:** O percentual de LAP observado (18,75%) foi significativamente maior do que o relatado em estudos europeus e americanos, mas é sabido da maior incidência da doença em alguns países, dentre os quais o Brasil. A leucometria elevada em quase 50% do grupo, em 3 casos maior que 50.000/mm^3, sugere doença avançada ao diagnóstico. A mortalidade precoce foi muito mais alta do que a relatada na literatura, tanto em grupos cooperativos (10%) como o mostrado num estudo recente, com amostragem mais ampla (17,3%). Quatro doentes evoluíram para óbito 48 horas após a internação. A absurda mortalidade precoce provavelmente teve como causas a dificuldade dos doentes de chegar a um serviço de saúde e, lá chegando, receber um diagnóstico correto da patologia e tratamento específico a tempo.

362. FUNCTIONAL ANALYSES OF KMT2E PROTEIN OVEREXPRESSION IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA CELL LINE

Poltronieri J[a,b], de Deus Wagatsuma VM[a,b], Machado-Neto JA[a], Scheucher P[a], Rego EM[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

The human gene lysine methyltransferase 2E (*KMT2E*) belongs to the trithorax (TrxG) group and acts as a histone-modifier protein positively involved in transcriptional control genes in hematopoiesis. The physiological function of *KMT2E* remains unknown. It has been previously described as an important factor for myeloid differentiation and integrity of hematopoietic stem cells. Furthermore, it has been related to cell cycle arrest, either in lower- or over-expression. Thus, the aim of this study was to identify the role of *in vitro KMT2E* overexpression in an acute myeloid cell lineage. The authors used the U937 cell line known for not expressing the *KMT2E* gene, and a lentiviral vector was developed in order to induce *KMT2E* expression (pCDH-MSCV-MCS-EF1-GFP+Puro, here called pMEG). The vector contains the sequence for expression of GFP protein, to assist in monitoring transduction. The sequence encoding was used for the long isoform of the protein, which has 1,858 amino acids. Replication-defective lentiviral particles were generated by transient co-transfection of HEK 293T cells with the plasmids (pCMV-ΔR8.2 and pCMV-VSV-G) using lipofectamin, and subsequently titrated with HT 1080 cells. Transduction was performed with viral vector stocks at a MOI of 3, followed by puromicin selection for seven days. Flow cytometry analysis was performed to evaluate the expression of lentivirus vector-mediated gene transfer. The presence of *KMT2E* was confirmed by qPCR using *SYBR Green chemistry* with primers designed for *KMT2E* vector sequence, by the comparative Ct method. For cell cycle, proliferation, and basal apoptosis U937 wild type cells, U937 pMEG (U937 cells transfected with empty vector pMEG), and U937 *KMT2E* cells were seeded and incubated for 48 hours before the analysis. Cell cycle, apoptosis, and proliferation assays were evaluated using Cell Cycle Kit (BD), annexin-V/PI, MTT reagents, subsequently. The differentiation assays were performed using the 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) drug (20 nM). Flow cytometry showed a percentage of lentivirus expression of 83% and 84% for the U937 pMEG and U937 *KMT2E*, respectively. Relative expression of U937 *KMT2E* demonstrated an expression 1,000 times higher than the wild type strain U937 for *KMT2E* gene. Regarding cell cycle, proliferation, and apoptosis assays, no differences were observed among wild type U937, U937 pMEG, and U937 *KMT2E* cells, in contrast with the literature data. The preliminary differentiation results showed that the cells react with the use of TPA drug, increasing the average fluorescence at 48 h and 72 h of treatment. However, data were similar between the three conditions studied. In conclusion, it was observed that, in addition to the described tumor suppression characteristics of *KMT2E*, its presence did not show any behavior changes related to basal apoptosis, cell cycle, proliferation, or differentiation for the U937 cell line.

363. DEVELOPMENT OF A MOUSE MODEL OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA WITH FLT3 ITD MUTATION

Sánchez SEM[a,b,c], de Deus Wagatsuma VM[a,b], Silva CLA[b], Scheucher P[a], Yamada ASGL[a], Santana BAA[a], Rego EM[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Programa de Estudantes-Convênio de Pós-graduação (PEC-PG), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil*

FLT3 ITD mutation activates FLT3 receptor tyrosine kinase activity. One quarter of acute myeloid leukemia (AML) patients present this mutation, considered to have an unfavorable prognosis. Although FLT3 inhibitors combined with chemotherapy have improved patient survival, approximately half of patients relapse. Caligiuri et al. have already developed a murine model with AML phenotype. However, not all animals evolve to AML, and the number of sick animals is small. Moreover, the beginning of the disease cannot be accurately monitored; therefore, the model is not suitable to test different drugs and their combinations. Thus, this study aimed to generate a syngeneic mouse model of AML with *Flt3* ITD mutation in order to establish a pre-clinical protocol for this disease. Eight 9-week old B6.SJL-Ptprca Pepcb/BoyJ male mice were irradiated in two separated X rays doses of 350cGy. Twenty-four hours after irradiation, cells were injected in the retro orbital plexus. Two cells population were injected: A) 1x10^6 cells from total normal bone marrow collected from a male B6.SJL-Ptprca Pepcb/BoyJ (CD45.1 cells) and B) 3x10^6 C57Bl/6J double knock-in *Flt3* ITD/*Mll* PTD mouse spleen cells (CD45.2 cells) incubated overnight with RPMI medium supplemented with 50% FBS, antibiotics, IL-3 (10 ng/mL), IL-6 (10 ng/mL), and stem cell factor (100 ng/mL). Antibiotics were administered for five days and saline solution was administered for one week starting from the day of irradiation. Mice were monitored every day for lethargy. Weight and blood parameters were checked biweekly and engraftment cell percentage was monitored by flow cytometry in peripheral blood eight weeks after transplantation and in peripheral blood, bone marrow, and spleen ten weeks after transplantation. Eight weeks after transplantation, five out of eight mice survived the irradiation and transplantation procedures. Flow cytometry analysis showed engraftment for two animals with 28.8% and 24.4% of CD45.2 cells in peripheral blood and engraftment percentage of 38% and 28%. Both mice showed no lethargy or body weight loss. Regarding hematological parameters, white blood cells and platelet count were normal (6 ± 1.41 x 10^3/mm^3 and 495 ± 162.63 x 10^3/mm^3), while red blood cells count and hemoglobin were decreased (5.05 ± 1.06 x 10^6/mm^3 and 11 ± 1.41 grams/dL), possibly indicating anemia. These two mice were euthanized ten weeks after transplantation. CD45.2 cells were found in peripheral blood (31.30 ± 1.41%), bone marrow (84.9 ± 3.96%), and spleen (27.3 ± 7.50%), with engraftment mean percentage of 38.5%, 96.5%, and 39.5% respectively. At the time of euthanasia the, spleen weight of both animals was normal, and the liver and the bone marrow showed a whitish aspect. Morphological analysis showed blasts presence in peripheral blood (5% and 10%), bone marrow (72% and 49%), and spleen, consistent with AML infiltration. In addition, intermediate cells were observed in peripheral blood for both animals. Mouse models for AML with *Flt3* ITD mutation are an important tool for the development of pre-clinical protocols in order to explore

new combinational therapies that could increase *FLT3* ITD AML patients survival. The present model will facilitate the pre-clinical test of new molecules with tyrosine kinase inhibitor activity along with other compounds with known antileukemic activity. Based in the present findings, it was possible to generate a syngeneic mouse model of AML with *Flt3* ITD mutation.

364. EXPRESSION OF NUCLEAR SET DOMAIN (NSD) PROTEIN LYSINE METHYLTRANSFERASES (KMT) FAMILY MEMBERS IN ACUTE MYELOID LEUKEMIA

de Deus Wagatsuma VM[a,b], Koury LCA[a,b], Sánchez SEM[a,b,c], Silva FB[a,b], Lucena-Araujo AR[d], Almeida LY[a,b], Traina F[a,b], Saldanha-Araújo F[e], Pittella-Silva F[e], Rego EM[a,b]

[a] *Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[b] *Centro de Terapia Celular (CTC), Fundação Hemocentro de Ribeirão Preto (FUNDHERP), Hospital de Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[c] *Programa de Estudantes-Convênio de Pós-graduação (PEC-PG), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Brazil*
[d] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[e] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brazil*

The family of NSD Lysine Methyltransferases (KMT) is composed of three members: NSD1, NSD2, and NSD3, which regulate gene expression through methylation of lysine 36 of histone H3 (H3K36). NSD2 overexpression was reported in multiple myeloma with t(4;14)/IgH-MMSET. The gene expression profile of NSDs is unknown in acute leukemias; however, NSD1 and NSD3 have been described to be fused with the nucleoporin 98 gene (NUP98) in rare AML and myelodysplastic syndrome cases and, both fusion proteins were associated with poor prognosis. The aims of the present study were to characterize the expression of NSD-KMTs in patients with AML and healthy controls, in order to determine if this expression is associated with specific genetic abnormalities and/or with treatment outcome. A total of four healthy donors and 45 AML patients at diagnosis were included in the study. The cohort included eight patients with acute promyelocytic leukemia (APL), eight with core binding factor (CBF) leukemias [4 with t(8;21) and 4 with inv(16)], and 29 patients with non-APL non-CBF AML. NSD gene family expression was evaluated by qPCR using the comparative Ct method. A higher expression of the NSD1 gene was observed in AML cells compared to normal bone marrow (BM) samples ($p = 0.0243$). Similarly, the expression of NSD3 was higher in AML, but the difference was significant only for the comparison between the healthy BM and CBF-AML groups ($p = 0.0265$). No significant differences were detected in the analysis of NSD2 expression. Considering the three groups of AML patients, no correlation was found between NSD1, NSD2, or NSD3 expression levels and age, gender, leukocyte counts at diagnosis, karyotype, frequency of specific genetic abnormalities (t(15;17)/PML-RARA; t(8;21)/RUNX-RUNX1; inv(16)/CBFB-MYH11), or percentage of blasts in BM. NPM1 mutations and FLT3 internal tandem duplications (FLT3-ITD) were detected in 29.6% and 21% of the patients with AML, respectively. A significant increase in NSD1, NSD2, and NSD3 expression was observed in blasts from patients with FLT3-ITD ($p = 0.0177$), but not in those with NPM1 mutations. Regarding the analysis of treatment outcome, patients with non-APL AML were stratified into high and low NSD1 or NSD2 expression subgroups using the criteria above. No significant difference was observed between the overall survival of patients in the high and low NSD1/NSD2 expression subgroups. In order to determine whether NSD-KMT levels were associated with changes at histone H3 lysine 4 (H4K4) and H3K36 (activate transcription), as well at histone H3 lysine 9 (H3K9), H3K27, H3K79 and H4K29, associated to regulatory repression, an experiment was performed using Illumina Infinium Methylation 450k arrays. The comparison between normal and leukemic cells revealed specific histone methylation profiles. There is experimental evidence that histone methylation is a prerequisite for DNA methylation and transcriptional regulation, suggesting interplay between histone and DNA methylation. The data correlate overexpression levels of NSD-KMT with histone modifications, suggesting that this modification, and not only DNA methylation, can contribute to epigenomic changes associated with AML pathogenesis.

365. IMMUNOPHENOTYPIC CHACACTERIZATION OF CHILDHOOD LEUKEMIA AT A PUBLIC REFERENCE HOSPITAL IN MATO GROSSO DO SUL

Correa JR, Leme LMM, Garcia DVO, Righes CS, Almeida EB, Almeida EB

Hospital Regional do Mato Grosso do Sul, Campo Grande, MS, Brazil

Introduction: Acute leukemia is the most common type of childhood cancer, characterized as the accumulation of immature cells of the lymphoid and myeloid lineage in the bone marrow, peripheral blood, and lymphoid organs. The prognosis of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and acute myeloid leukemia (AML) is determined by age, molecular changes, and cellular phenotypes. **Objective:** This study evaluated the epidemiology, phenotypic frequency, and aberrant phenotypes (AP) of infant leukemia in Mato Grosso do Sul, emphasizing the relevance of statistical and epidemiological data for prevention, prognosis, and survival outcome. **Material and Methods:** Retrospective analysis of secondary data from 38 cases of childhood ALL and AML in the Pediatric Hematology-Oncology Treatment Center (CETOHI), a reference center of childhood cancer in the Regional Hospital of Mato Grosso do Sul (HRMS). Immunophenotyping was performed in a FACSCalibur flow cytometer (Becton Dickinson, San José) and data were organized in Microsoft Excel®; statistical analysis utilized Winstat 3.1® and GraphPad Prism 6®. **Results:** A total of 38 subjects were included (19 men and 19 women). The age at diagnosis was 3.5 (± 5.4). B-ALL was found in 71.1% of the cases, T-ALL in 7.8%, and AML in 21.1%. The frequency of B-ALL subtypes was: ALL-BI (13.16%), ALL-BII/BIII (55.26%), ALL-BIV (2.63%). The T-ALL subtype accounted for 7.89% of the cases. Among AML subtypes, the M3 subtype occurred most frequently, representing 50% of the myeloid leukemia cases. The absence of aberrant phenotypes was observed in 29 (76.3%) patients, whereas nine (23.7%) patients classified as BI and BII exhibited AP, in which six (15.7%) were positive for CD13+33/CD10, two (5.2%) for CD13+33, and one (2.6%) for CD10. Twenty-eight (73.7%) patients are in treatment and ten (26.3%) died with a clinical diagnosis of septic shock. **Discussion:** Acute lymphoblastic leukemia is the most frequent leukemia type in children with development of the disease by the age of 5. The mean age of diagnosis in this analysis was similar to results obtained in other studies. Epidemiological studies indicate that males have an increased risk factor for the development of childhood leukemia. Otherwise, this study did not find significant differences in the prevalence of childhood leukemia amongst gender. The frequency of aberrant phenotypes is an important feature, with possible association with the prognosis of the disease and minimal residual disease protocols. Septic shock was the main cause of death in these patients. Susceptibility to infectious events is related to immune impairment caused by the pathophysiology characteristics of the disease and treatment, accounting for several cases of death. **Conclusion:** This study determined the profile of patients diagnosed with childhood leukemia in a reference center for childhood cancer – CETOHI/HRMS. ALL-BII/BIII presented the greatest frequency, in agreement with the literature. Furthermore, though mortality is low, clinical findings show the importance of research into the causes of septic shock. The present study did not analyze the association between aberrant phenotypes and prognostic factors. The evaluation of hematological parameters, aberrant phenotypes, and clinical outcomes for leukemia subtypes can be improved, requiring longer duration of observation and a high number of cases.

366. EXPRESSÃO DE RHO GTPASES EM LINHAGENS MIELOIDES

Paiva LB[a], Saad STO[a], Lazarini M[a,b]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica resultante de alterações nas células-tronco hematopoiéticas, que levam ao acúmulo de células indiferenciadas (blastos) na medula óssea. A ocorrência de LMA resulta de uma combinação de mutações e alterações moleculares que conferem alta proliferação, defeito na diferenciação e baixa apoptose celular. As Rho GTPases são uma família de 20 proteínas que participam de processos celulares relacionados com o rearranjo do citoesqueleto, como proliferação, diferenciação, migração, adesão e polarização celular, participando da formação e progressão tu-

moral. As 3 proteínas Rho GTPases mais estudadas são RhoA, Rac1 e Cdc42 e já foram associadas ao desenvolvimento de neoplasias hematológicas. Entretanto, poucos estudos foram realizados para investigar o papel dos outros membros desta família em LMA. **Objetivo:** Avaliar a expressão gênica das Rho GTPases em medula óssea normal e em linhagens leucêmicas utilizando os bancos de dados BioGPS e Expression Atlas. Dez Rho GTPases foram selecionadas e a expressão foi avaliada por PCR em tempo real em células mononucleares normais e em um painel de linhagens celulares mieloides (OCI-AML3, HL60, KG1, U937, THP1 e Kasumi-1). **Materiais e métodos:** As análises utilizando banco de dados mostraram que as Rho GTPases mais expressas em medula óssea normal são: *RhoA*, *RhoB*, *RhoC*, *Cdc42*, *Rac1*, *Rac2*, *Rac3* e *RhoG*, enquanto *RhoJ, RhoV* e *Rnd2* são as menos expressas. Em linhagens leucêmicas, *RhoA, RhoC, Cdc42, Rac1, Rac2, Rac3, RhoG, RhoH, RhoU e RhoQ* apareceram como as mais expressas e as menos expressas foram *RhoJ, RhoD, Rnd1 e Rnd2*. **Resultados e discussão:** A partir destas análises e de dados da literatura, *RhoA, RhoB, RhoC, Rac1, Rac2, Rac3, RhoG, Cdc42, RhoQ e RhoH* foram selecionadas para avaliação da expressão gênica por PCR em tempo real em linhagens leucêmicas. Utilizando células mononucleares como controle, observamos que a expressão de *RhoA, RhoB, RhoC, Cdc42, Rac2, RhoG, RhoH e RhoQ* foi menor nas linhagens leucêmicas do que nas células mononucleares normais. A expressão de *Rac3* foi maior em células U937, KG1, OCI-AML3, Kasumi1 e THP1 em comparação às células mononucleares. Nossos resultados indicam que, com exceção de Rac3, as Rho GTPases analisadas apresentam expressão gênica reduzida em LMA, o que pode estar relacionado ao maior potencial proliferativo ou à menor capacidade de diferenciação das células neoplásicas. Estudos funcionais serão realizados para elucidar o papel destas proteínas em LMA. **Financiamento:** FAPESP e CNPq.

367. AVALIAÇÃO DA DISCREPÂNCIA ENTRE SANGUE PERIFÉRICO E MEDULA ÓSSEA NA QUANTIFICAÇÃO DE QUIMERISMO PÓS-TRANSPLANTE

Arruda VYN, Matsuzaki LN, Trindade ACG, Seber A, Maciel GAR, Silva IDCG, Chauffaille ML

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Identificar fatores capazes de predizer discrepâncias entre sangue periférico e medula óssea no tocante à quantificação de quimerismo em pacientes que realizaram transplante de células-tronco hematopoiéticas de medula. **Material e métodos:** Foram incluídos testes quantitativos de 22 casos de quimerismo pós-transplante medular, no período de setembro de 2015 a julho de 2016, no Grupo Fleury, conforme o seguinte protocolo: a) extração de DNA automatizada; b) amplificação do material genético por PCR (*polymerase chain reaction*); c) análise de STRs (*short tandem repeats*); d) comparações com as respectivas amostras de sangue periférico (SP) e medula óssea (MO) dos mesmos pacientes submetidos exclusivamente a transplante de medula óssea; e) associação com dados numéricos hematimétricos (neutrófilos e leucócitos). Dentre os 22 casos, 15 foram selecionados tendo como critério comparar-se casos com 100% de concordância (n = 11) com aqueles nos quais se observaram discrepâncias (n = 4) entre SP e MO. **Resultados:** Foram analisados 15 casos de quimerismo, dentre os quais, 82% (11) foram liberados como quimera completa tanto no SP (100%) quanto na MO (100%). Nesses casos, foi possível observar média de 1.650/uL (110-4.740/uL) neutrófilos e de 3.630/uL (1.010-8.000/uL) leucócitos. No entanto, em 18% (4) dos casos foi verificada diferença de quimera entre SP e MO, variando de 8-21% (p = 0,001, OPLSDA), a qual gerou divergências no laudo, pois o SP apresentou quimera completa enquanto a MO apresentou quimera mista. Nesses casos, a média de neutrófilos e leucócitos foi de 575/uL (140-900/uL) e 2.180/uL (1.320-2.770/uL), respectivamente. **Discussão:** Atualmente, utiliza-se o método molecular PCR juntamente com a análise de STRs para detectar ou definir a pega do enxerto pós-transplante, o qual possui 5% de sensibilidade. A pesquisa de quimerismo pode ser realizada tanto em SP quanto em MO. Os resultados aqui apresentados sugerem maior sensibilidade da MO em relação ao SP, possibilitando uma detecção precoce da falha de enxertia e eventual recaída. No entanto, a quantidade de neutrófilos e leucócitos interfere na discrepância do resultado no SP e na MO. A diferença dos resultados entre SP e MO pode ser explicada a partir da associação dos dados do hemograma, tais como neutrófilos e leucócitos, na medida em que, quanto menor o número de neutrófilos e leucócitos, maior a diferença de porcentagem de quimera. A realização do quimerismo no SP e na MO foi confirmada no presente estudo e vai ao encontro da literatura. **Conclusão:** Considerando que a coleta de MO para a análise do quimerismo é um procedimento invasivo, e tendo em vista que a quantidade de neutrófilos e leucócitos pode auxiliar na escolha adequada da amostra, recomenda-se a análise prévia do hemograma. Se o hemograma for normal, pode-se utilizar sangue periférico; porém, se houver leucopenia (< 2.180/uL) ou neutropenia (< 575/uL), está indicada a MO. A despeito desse resultado significante, a ampliação do número de casos oferecerá o grau de sensibilidade da MO em relação ao SP e possibilitará intervenções clínicas precoces.

368. PROGRAMA MUNICIPAL DE CONTROLE E PREVENÇÃO DE HEMOPATIAS MALIGNAS E CÂNCER – PROPOSTA DE ATIVAÇÃO

Teixeira R, Fernandes RA, Taveira D

Clínica Oncohemato, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: É digno de nota a capilaridade da implantação de programas de detecção precoce de hemopatias malignas e de câncer nas cidades do Brasil. **Material e métodos**: Apresenta-se proposição de programa a ser implantado nas secretarias municipais de Saúde de todos os estados do Brasil. **Resultados:** Será esperada a diminuição de mortalidade por câncer e por hemopatias malignas. **Discussão:** São discutidos os exames mais essenciais para essa detecção precoce. **Conclusão:** Conclui-se pela factibilidade desses programas dentro de cada Secretaria Municipal de Saúde.

369. CURSOS GRATUITOS DE ONCO-HEMATOLOGIA DA FUNDAÇÃO INTERNACIONAL DE LMC – ICMLF

Teixeira R, Fernandes RA, Taveira D

Clínica Oncohemato, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Divulgar a ICMLF, com a sua representação no Brasil, e a essencial e urgente difusão de seus cursos em centros universitários do Primeiro Mundo. **Material e métodos:** Apresenta-se a experiência do *Preceptorship* no *M.D. Anderson Cancer Center* da Universidade do Texas, em Houston (EUA). **Resultados:** Apresenta-se o rodízio de 4 semanas em ambulatórios das várias leucemias, desde agudas até mielodisplasia. **Discussão:** Discute-se a essencial importância da atualização de oncologistas e hematologistas em universidades estrangeiras. **Conclusão:** Conclui-se pela urgente divulgação desses cursos pela representação no Brasil da ICMLF.

370. APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO DE MIELOFIBROSE E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Teixeira R, Fernandes RA, Taveira D

Clínica Oncohemato, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Demonstrar a eficiência na resposta clínica e na redução volumétrica do baço no tratamento da mielofribrose. **Material e métodos:** Apresenta-se caso clínico tratado com a combinação de ruxolitinibe, via oral, com interferon pequilado em caso clínico resistente à monoterapia. **Resultados:** Comprova-se a segurança clínica da combinação terapêutica sem a ocorrência do evento adverso de plaquetopenia. **Discussão:** Discute-se as várias opções terapêuticas, desde a hidroxiureia até a esplenectomia. **Conclusão:** Conclui-se pela comprovada eficácia clínica da combinação ruxolitinibe com interferon pequilado no tratamento da mielofibrose.

371. ARHGAP21 EXPRESSION IS DECREASED IN BONE MARROW SAMPLES FROM MYELODYSPLASTIC SYNDROME PATIENTS AND IS RESTORED AFTER *IN VITRO* TREATMENT WITH DECITABINE

Pissarra MF[a], Lazarini M[a,b], Barbutti I[a], Duarte ASS[a], Saad STO[a]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a medical condition characterized by a defective production of blood cells. The syndrome can vary in its

severity and one-third of patients progress to acute myeloid leukemia (AML). Decitabine is one of the main treatments for high-risk MDS. ARHGAP21 is a RhoGAP protein involved in cytoskeleton organization. Previous data from this group indicated that ARHGAP21 participates in the control of myeloid cell mobilization, and in the chemotaxis, adhesion, homing, and self-renewal of hematopoietic progenitors. However, ARHGAP21 expression and function have never been investigated in MDS and in AML. **Aims:** Investigate the expression of ARHGAP21 in bone marrow samples from MDS and AML patients. This study also evaluated ARHGAP21 expression in leukemia cell lines and in AML progenitor cells treated or untreated with decitabine. **Methods:** Bone marrow samples were collected from healthy donors (n = 21) and untreated patients with MDS (n = 50), AML with myelodysplastic related changes (AML-MRC) (n = 8), and *de novo* AML (n = 42). Leukemia cell lines (U937, K562, and HL60) and CD34+ cells from four AML patients were treated with 1 uM and 5 uM of decitabine for 48 hours. ARHGAP21 expression was analyzed using quantitative PCR. **Results:** ARHGAP21 expression was decreased in low-risk MDS bone-marrow samples (n = 35; p = 0.049) when compared with healthy donors, whereas ARHGAP21 expression was not changed in AML cells. Interestingly, ARHGAP21 expression was restored in U937, K562 and HL60 cells treated with 1 uM and 5 uM decitabine and in AML CD34+ cells treated with 1 uM decitabine. **Discussion and conclusion:** The results suggest that ARHGAP21 downregulation may be an important event in the physiopathology of MDS and that decitabine treatment is capable of restoring ARHGAP21 expression. Further investigation regarding the relation of ARHGAP21 expression and clinical response to decitabine is important.

372. PADRONIZAÇÃO DA TÉCNICA DE RT-PCR NA DETECÇÃO DO REARRANJO SIL-TAL1 PARA PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CÉLULAS T

Azevedo IF[a], Vasconcelos AP[b], Borges FF[b], Melo FCBC[c], Neves WBD[c], Melo RAM[a,c]

[a] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: A leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) compreende um grupo heterogêneo de leucemias agudas em vários estágios de desenvolvimento e é considerada uma neoplasia bastante agressiva. Esta corresponde a cerca de 25% das LLAs em adultos e 15% em crianças. O rearranjo *SIL-TAL1* é decorrente da translocação crítica t(1; 14) (p32; q11) e tem valor prognóstico adverso por estar associado a altas taxas de recaídas e baixa sobrevida. **Objetivo:** Padronizar técnica molecular para a detecção do rearranjo gênico *SIL-TAL1* na investigação de pacientes com LLA-T. **Material e métodos:** A pesquisa do tipo experimental foi realizada no Laboratório de Biologia Molecular da Fundação HEMOPE. A linhagem celular e os *primers* utilizados para a padronização seguiram o protocolo internacional BIOMED-1 para a técnica de reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR). Foram testadas as seguintes variáveis em análises comparativas: volume de enzima *Taq* polimerase (0,5 e 1 µL), temperatura de anelamento dos *primers* (65°C e 68°C), utilização de dimetilsulfóxido (DMSO) a 10% (ausência e presença de 0,5 e 1 µL) e concentração do gel de agarose (2 e 3%). Para a validação da técnica, foi utilizada a linhagem celular CEM (controle positivo) e amostras de pacientes adultos com LLA-T. **Resultados:** Após diversos ensaios, a amplificação e separação dos fragmentos para a adequada interpretação dos resultados foram obtidas com enzima *Taq* polimerase no volume de 1 µl, temperatura de anelamento de 68°C, DMSO a 10% em 1 µL e eletroforese em gel de agarose a 3%. **Discussão:** Os resultados obtidos reforçam as recomendações do protocolo BIOMED-,1 que sugere utilizar maior concentração da enzima *Taq* polimerase e temperatura de anelamento dos *primers*, além da utilização do DMSO a 10%, como fatores imprescindíveis para uma boa amplificação de fragmentos com grande conteúdo de citosina e guanina, caso do rearranjo *SIL-TAL1*. **Conclusão:** O estudo possibilitou detectar o rearranjo *SIL-TAL1* pela técnica molecular da RT-PCR e poderá auxiliar no diagnóstico, prognóstico e tratamento de pacientes com LLA-T.

373. LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM REARRANJO GÊNICO BCR-ABL1 E13A2/ E14A2 E MUTAÇÃO JAK2 V617F: RELATO DE CASO

Vasconcelos AP[a], Azevedo IF[b], Borges FF[a], Azevedo ACAC[c], Melo FCBC[c], Neves WBD[c], Melo RAM[b,c]

[a] *Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil*
[c] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

Introdução: A Organização Mundial de Saúde classifica as neoplasias mieloproliferativas crônicas (NMPCs) em leucemia mieloide crônica (LMC) *BCR-ABL1*/cromossomo Ph^+ e NMPCs Ph^-. A mutação *JAK2* V617F está associada às NMPCs Ph^- e ocorre em aproximadamente 95% dos casos de policitemia *vera*, 65% de mielofibrose primária e 55% na trombocitemia essencial. Estudos anteriores sugeriam que a mutação *JAK2* V617F e o rearranjo gênico *BCR-ABL1* eram mutuamente exclusivos; no entanto, trabalhos recentes refutam essa hipótese. **Objetivo:** Apresentar o caso de um paciente diagnosticado com LMC na Fundação HEMOPE com ocorrência simultânea de *BCR-ABL1* e *JAK2* V617F. **Relato de caso:** JJA, masculino, 44 anos, com presença de esplenomegalia, foi encaminhado para esclarecimento diagnóstico em 2009. O hemograma apresentou anemia leve, leucocitose de 270×10^9/L com 9% de blastos, plaquetose de 932×10^9/L e mielograma compatível com LMC. A análise do cariótipo por bandeamento G mostrou-se positiva para o cromossomo Ph. Pela técnica da reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa (RT-PCR), o rearranjo gênico *BCR-ABL1* foi duplo positivo para os transcritos e13a2/ e14a2. A pesquisa da mutação *JAK2* V617F, através da técnica molecular de *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP-PCR), evidenciou a presença desta mutação em heterozigose. O paciente foi diagnosticado com LMC em fase crônica e tratado inicialmente com imatinib. Após resposta falha, sem evidências de mutações no domínio ABL-quinase e diversas reduções da dose devido a neutropenia, optou-se pela troca do medicamento por um inibidor de segunda geração, o nilotinibe. No entanto, devido à ocorrência de toxicidades não hematológica e hematológica, o tratamento foi suspenso por 30 dias e retomado com dasatinibe. Durante a evolução, a análise citogenética mostrou ausência do cromossomo Ph e monossomia do cromossomo 7 (45, XY, -7[7]/ 46, XY[13]). O paciente tem um irmão HLA compatível e, no momento, apresenta ausência de resposta molecular, com relação *BCR-ABL1/ABL1* de 0,28%. **Discussão:** A coexistência *BCR-ABL1/JAK2* é rara e com poucos casos relatados na literatura. Estudos sugerem que esses dois distúrbios moleculares podem surgir independentemente ou em um mesmo clone. Tanto a monossomia do cromossomo 7 quanto a mutação *JAK2* V617F estão associados a possível progressão da doença e mau prognóstico. Por outro lado, pacientes duplo positivos para o rearranjo *BCR-ABL1* são considerados por alguns autores como de melhor prognóstico. No presente caso, devido à resposta falha aos 3 inibidores utilizados, o transplante alogênico de medula óssea tem sua indicação. A utilização de técnicas moleculares para o diagnóstico e monitoramento da resposta terapêutica se mostra cada vez mais relevante, como no caso descrito, de NMPC com características atípicas.

374. RESULTADOS DO TRATAMENTO DE LLA EM ADULTOS COM PROTOCOLO CALGB8811: ESTUDO RETROSPECTIVO EM ÚNICO CENTRO

Gurgel LA, Barroso KSN, Leitão JPV, Albuquerque LM, Duarte FB, Kaufman J

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivos: Relatar e avaliar os resultados do tratamento de leucemia linfoide aguda (LLA) em adultos com o protocolo CALGB8811 no serviço de hematologia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), de 2011 a 2015. **Metodologia:** Estudo retrospectivo com revisão dos prontuários de todos os pacientes do Hospital Universitário Walter Cantídio com diagnóstico de LLA submetidos ao protocolo CALGB8811 como tratamento de primeira linha no período compreendido entre 2011 e 2015. Pacientes idosos foram submetidos à variação CALGB do idoso, conforme protocolo original. Foram excluídos da análise pacientes que faleceram antes do início do tratamento quimioterápico. **Resultados e discussão:** Foram avaliados 38 pacientes, dos quais 23 (60,5%) eram do sexo masculino. A mediana de idade ao diagnóstico foi de 26,5 anos, variando de 19 a 74 anos. Segundo a classificação de risco que avalia idade, leucometria ini-

cial e citogenética, 15 (39,5%) foram risco *standard* e 23 (60,5%) alto risco. Com relação à imunofenotipagem, 7 (18,4%) pacientes tinham LLA T e 31 (81,6%) LLA B, sendo 20 (52,6%) classificados como LLA B comum. Presença de cromossomo Filadélfia em 3 (7,8%) pacientes, que utilizaram imatinib 600 mg/dia associado à quimioterapia. Foram observados 6 óbitos durante esquema de indução, sendo atingida remissão completa em 32 pacientes (84,2%). Foram realizados transplantes de medula óssea alogênicos em 7 pacientes, sendo 6 na primeira remissão completa e 1 na segunda remissão completa. A principal causa de óbito foi recaída de doença, que ocorreu em 10 pacientes. A sobrevida global em 2 anos foi de 42% e a média de sobrevida foi de 30,5 meses. Considerando a gravidade e alta taxa de mortalidade da LLA na população adulta, diferentemente da faixa pediátrica, foi observado, nesse estudo, alta taxa de remissão completa (> 80%) após esquema de indução. A sobrevida global foi equivalente à descrita em literatura. Os pacientes transplantados em primeira remissão foram estadiados como alto risco ao diagnóstico. **Conclusão:** Os dados do protocolo CALGB8811 para tratamento de LLA em adultos no HUWC são equiparados aos da literatura e confirmam a gravidade da doença. A introdução de novos fármacos e a coleta de doença residual mínima podem ser ferramentas importantes para melhoria no tratamento e, consequentemente, sobrevida dos pacientes com LLA.

375. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA AGUDA ACOMPANHADOS PELO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA DO HOSPITAL REGIONAL DE MATO GROSSO DO SUL – HRMS/FUNSAU/SES

Pellegrin JC, Silva PC, Righes CS, Garcia DVO, Almeida EB

Hospital Regional de Mato Grosso do Sul (HRMS), Campo Grande, MS, Brasil

Introdução: As leucemias correspondem a proliferações neoplásicas generalizadas ou acúmulo de células hematopoiéticas. Sua etiologia permanece desconhecida; porém, em sua maioria estão relacionados a fatores ambientais, vírus oncogênicos e doenças genéticas. As leucemias agudas (LA) caracterizam-se pela presença de células primitivas, denominadas blastos, e pela rápida proliferação celular. **Objetivo:** Determinar o perfil dos pacientes portadores de leucemia aguda diagnosticados no Hospital Regional de Mato Grosso do Sul. **Materiais e métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo baseado nos dados obtidos de prontuários de 2011 a 2015 de pacientes adultos com diagnóstico de leucemia aguda. **Resultados:** Foram estudados 68 pacientes, sendo 59% do sexo masculino e 41% feminino. A mediana de idade foi de 45,5 anos (19-88). Em relação à procedência, 53% eram da capital e 47% de cidades do interior do estado, sendo a maioria de zona urbana (81%) e apenas 19% de zona rural. A leucemia mieloide aguda (LMA) prevaleceu em torno de 80% dos casos, acometendo 45,5% dos homens e 35,3% das mulheres. Detectou-se 15% de casos de leucemia linfoide aguda B (LLA-B) e 5% de leucemia linfoide aguda T (LLA-T). Entre os dados hematológicos, em sangue periférico verificou-se mediana de leucócitos de 28.720/µL (1.000-301.000) e blastos 80% (12-100). O valor mediano de hemoglobina das mulheres foi de 8,5 g/dL (2,8-12) e dos homens, 8,47 g/dL (4,5-15,8). Na contagem de plaquetas obteve-se mediana de 18.550/µL (1.000-189.000). O fenótipo aberrante foi detectado em 19% dos casos, sendo a expressão do CD13 e CD33 observada em 13% das LLAs B e o CD7 em 6% das LMAs. Dos pacientes analisados no período proposto, cerca de 70% foram a óbito e 30% realizavam tratamento. **Conclusão:** Em concordância com a literatura, a LMA foi prevalente, porém não apresentou diferença significativa entre os gêneros. Embora tenha-se observado uma porcentagem elevada de óbitos entre os pacientes com LMA no HRMS, não foi possível realizar comparação com as demais regiões do Brasil devido à escassez de dados concretos sobre a mortalidade específica por LMA.

376. LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA COM UMA VARIANTE COMPLEXA DA TRANSLOCAÇÃO T(15;17): RELATO DE CASO

Marques FK[a], Cadar US[b], Ramos LV[b], Salomão BC[c], Almeida MNCS[c], Mateo EC[a], Ferreira ACS[a]

[a] *Pesquisa e Desenvolvimento, Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Citogenética, Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Introdução: A leucemia mieloide aguda (LMA) tem sua origem a partir de alterações genéticas adquiridas que levam à expansão clonal de células progenitoras da linhagem mieloide e bloqueio da maturação das células hematopoiéticas. A leucemia promielocítica aguda (LPA) ou LMA-M3 corresponde a 10-15% das LMAs. Apresenta morfologia celular com promielócitos anormais, núcleo excêntrico, abundantes granulações e múltiplos bastonetes de Aüer no citoplasma. A LPA caracteriza-se pela presença da translocação t(15; 17) (q24; q21) em mais de 90% dos casos. Essa translocação implica a fusão do gene PML (15q24) com o gene RARA (17q21). Podem ser observadas translocações variantes complexas entre os cromossomos 15 e 17, com um ou mais cromossomos. **Objetivo:** Relatar um caso de LPA com uma translocação variante complexa. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 52 anos, apresentando equimoses e hematomas de início súbito e espontâneo há aproximadamente 2 semanas, com TTPa de 34,6 e RNI 2,88. O hemograma revelou Hb: 11,3 g/dL; Ht: 32,7%; plaquetas: 50.000/mm^3; leucócitos: 6.300/mm^3 com 11% de células atípicas (blastos?). O estudo morfológico do aspirado medular mostrou medula óssea normocelular com 90% de blastos de tamanhos variados, núcleos reniformes, lobulados, grânulos citoplasmáticos grosseiros e abundantes e numerosos bastonetes de Aüer. A análise do cariótipo com bandas G em aspirado medular revelou um rearranjo cromossômico complexo, com uma provável t(15; 17) e subsequente translocação entre o cromossomo 4 e o cromossomo 15 derivativo, além de alterações cromossômicas adicionais: 45, XX, dic(10; 12) (p11.2; p11.2), ? t(15; 17) (q24; q21) t(4; 15; ?) (q21; q21; ?) [9]/46, idem, + mar[6]/ 46, XX[5]. A hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) com sonda PML/RARA de dupla fusão mostrou 2 fusões de sinais, uma no cromossomo 15 derivativo [der(15)] e outra no 17 derivativo [der(17)] em 180 (90%) dentre as 200 células analisadas. Foram observados também um dicêntrico formado pelos cromossomos 10 e 12 [dic(10; 12) (p11.2; p11.)], além de um cromossomo marcador não identificado (mar). Os achados clínicos e laboratoriais observados foram compatíveis com LPA (LMA-M3). Quanto ao cariótipo, foi observado um rearranjo complexo entre os cromossomos 15, 17 e 4. Provavelmente isso ocorreu em duas etapas: o evento inicial seria a translocação t(15; 17), seguida de uma translocação entre o cromossomo 4 e o cromossomo der(15). Não foi possível identificar qual cromossomo recebeu o segmento do cromossomo der(15) ou mesmo se este foi perdido. A análise de FISH confirmou a t(15; 17) e a presença da dupla fusão de sinais sugere que o cromossomo der(15) não perdeu todo fragmento do cromossomo 17, embora o mesmo não tenha sido observado no cariótipo. Não encontramos relatos deste rearranjo na literatura. O significado clínico e biológico dos rearranjos complexos e alterações cromossômicas adicionais permanecem obscuros na LPA, embora alguns estudos relacionem tais rearranjos ao prognóstico da doença. A LPA requer especial atenção entre os subtipos de LMA por suas implicações prognósticas e terapêuticas. O diagnóstico laboratorial preciso e a detecção rápida da t(15; 17) é importante para definir o diagnóstico e introdução do tratamento.

377. SARCOMA GRANULOCÍTICO DISSEMINADO DE PELE E MUCOSA ORAL EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Silveira MP, Camargo FS, Vaccarezza E, Silva DE, Souza RS, Souza CEK, Castro FC

Hospital das Clínicas Samuel Libânio (HCSL), Pouso Alegre, MG, Brasil

Introdução: O sarcoma granulocítico (SG) é um tumor sólido extramedular, constituído por células precursoras de granulócitos. É geralmente associado a leucemia mieloide aguda (LMA) ou raramente a outras desordens mieloproliferativas. O tumor geralmente ocorre precedendo uma leucemia mieloide aguda, durante o seu curso ou após a remissão ter sido alcançada. Pode acometer qualquer parte do organismo, porém os sítios mais comuns são: ossos, tecidos moles, pele, sistema nervoso central e linfonodos. Na pele, usualmente se apresenta na forma de lesão papulonodular, firme, de rápido crescimento, podendo ser solitária, múltipla ou disseminada. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente jovem com manifestação de leucemia mieloide aguda e sarcoma granulocítico disseminado de pele e mucosa oral de curso extremamente agressivo. **Material e métodos:** J.C.G, masculino, 48 anos, residente em zona rural, deu entrada no serviço pelo pronto-socorro com queixa de que há 15 dias iniciou-se com lesão ulcerada na perna direita, evoluindo posteriormente com lesões papulonodulares difusas pelo corpo todo e região da boca, associada à dor importante na cavidade oral e abdome. Na admissão, apresentava anemia, leucocitose 154.000 as custas de células jovens e plaquetopenia. Apresentava ainda esplenomegalia maciça, petéquias difusas e icterícia.

Exames laboratoriais: DHL: 7.156; BT: 7,6 às custas de direta; FA: 250; GGT: 358; albumina: 2,5; coagulograma normal. Mielograma evidenciou infiltração por blastos mieloides e a imunofenotipagem mostrou 29% de células com expressão moderada de CD45 e complexidade interna baixa a moderada correspondendo a blastos com fenótipo: CD7 (parcial), CD11c, CD13, CD33, CD38, CD117, HLA-DR, mieloperoxidase – LMA com maturação. As lesões em cavidade oral apresentavam-se papulares com áreas de necrose central e, por se tratar de paciente vindo de área rural, foi pensando em infecção fúngica. **Resultados:** Paciente evoluiu rapidamente com deteriorização importante do estado geral nas primeiras 24 horas da admissão, foram iniciados antibioticoterapia de amplo espectro e antifúngico. Realizado tratamento quimioterápico de indução para LMA ("3+7"). Paciente evoluiu rapidamente, com progressão da doença associada à sepse grave com imagem pulmonar de consolidação, insuficiência respiratória, disfunção neurológica e renal, lise tumoral e hepatite aguda. Recebeu apenas 3 dias de quimioterapia, evoluindo para óbito com disfunção de múltiplos órgãos 5 dias após admissão hospitalar. Posteriormente ao óbito foi possível obter o resultado da biópsia de pele, que mostrou infiltração imuno-histoquímica por neoplasia de células mieloides precursoras (sarcoma granulocítico). **Discussão:** Lesões infiltrativas na pele por envolvimento leucêmico ocorrem em até 13% dos pacientes e são mais frequentemente encontradas em paciente com LMA monocítica ou mielomonocítica e na LMA com t(8; 21). São muitas vezes nodulares e violáceas, sendo incomum em mucosas. O diagnóstico histológico muitas vezes é difícil, mostrando normalmente células pouco diferenciadas ou, quando consistem em células predominantemente da linhagem monocítica, são diagnosticados erroneamente como linfomas, sendo essencial a imuno-histoquímica demonstrando antígenos mieloides. **Conclusão:** O prognóstico da LMA com associação a sarcoma granulocítico é geralmente pobre e tem como principais modalidades terapêuticas a quimioterapia e a radioterapia.

378. GREEN TEA INDUCES APOPTOSIS OF LEUKEMIC CELLS ON ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA MODEL

Torello CO[a], Shiraishi RN[a], Della-Via FI[a], Castro TC[a], Martins F[a], Prax MCA[a], Queiroz MLS[b], Saad STO[a]

[a] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Departamento de Farmacologia, Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

Beneficial effects of green tea consumption have been described, including the ability to reduce cancer development. Polyphenols are the main chemical constituents of green tea extract and have been identified as the most effective substances that can inhibit tumorigenesis. Acute myeloid leukemia is an aggressive hematologic malignancy, and its development and progression involve deregulation in the apoptotic process. In this concern, the aim of this study was to investigate green tea effects in acute promyelocytic leukemia (APL) mice. A total of 1×10^6 leukemic cells obtained from hCG-PML-RARa transgenic mice were intravenously injected in the tail vein of 12- to 16-week-old NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J mice, after 4-6 h of sublethal cobalt irradiation with 2 Gy. The hematologic counts were monitored weekly, and the following criteria were used for the diagnosis of leukemia: presence of at least 1% of blast in peripheral blood associated with leukocytosis above 30,000 cells/L, hemoglobin levels below 10 g/dL, and thrombocytopenia below 500×10^3 cells/L (He et al., 1997). Twelve days after transplantation, mice were then submitted to daily oral treatment (gavage) with 250 mg/kg/day green tea or vehicle only (water) for five consecutive days and were then sacrificed; bone marrow (BM) and spleens were collected for the assays. Percentage of apoptotic cells in the BM and spleen of leukemic mice were evaluated using Annexin V–FITC/PI for cell staining. Treatment with green tea significantly increased the mean number of apoptotic cells in the BM (29.4 ± 5.2 *vs.* untreated 21.0 ± 2.1%, $p < 0.05$) and spleen (13.9 ± 3.1 *vs.* untreated 9.2 ± 1.9% $p < 0.05$) of mice. The authors next studied changes in caspase activity in response to green tea treatment by flow-cytometry analysis. It was found that green tea treatment induced an increase in the median fluorescence intensity (MFI) of cleaved caspase-3 in the BM (83.9 ± 3.6 *vs.* untreated 72.6 ± 4.7, $p < 0.05$) and in the spleen (75.5 ± 28.2 *vs.* untreated 55.8 ± 7.3, $p < 0.01$); cleaved caspase-8 in the BM (117.3 ± 9.9 *vs.* untreated 89.1 ± 12.3, $p < 0.005$) and in the spleen (118.0 ± 31.5 *vs.* untreated 81.5 ± 14.8, $p < 0.001$); and, cleaved caspase-9 in the BM (138.2 ± 52.4 *vs.* untreated 85.8 ± 12.9, $p < 0.001$) and in the spleen (121.7 ± 49.2 *vs.* untreated 76.5 ± 21.9, $p < 0.001$) of leukemic mice. Green tea treatment in APL mice induces apoptosis of cells in the bone marrow and spleen, confirmed by activation of caspase-3, -8, and -9.

379. CD21/CD34 CO-EXPRESSION IN B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN MINIMAL RESIDUAL DISEASE AND REGENERATIVE BONE MARROW

Silva MCA, Lopes GO, Finazzo C, Barroso RS, Konecsni CA, Beirigo MLR, Piratelo AS, Carvalho MAV, Sales MM

Laboratório de Citometria de Fluxo, Divisão de Laboratório Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Objective: Minimal residual disease (MRD) is an essential component of patient evaluation over the course of sequential therapy of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and is currently the most important prognostic factor for contemporary therapy. Leukemia-associated immunophenotypes (LAIP) can identify leukemic cells (LCs) by flow cytometry. CD20/CD34 co-expression (CE) is not expected during normal B-cell (BC) maturation but can be observed in regenerating bone marrows (RBM), making the proper characterization of LCs from normal precursor B-cells difficult. CD21, a complement receptor, is expressed from the stages of bone marrow-transitional to memory BCs, but a CD21^{bright}/CD34CE is not expected in any maturation stage or in RBM. This study's aim was to evaluate whether the identification CD21^{bright}/CD34CE adds to the identification of LCs for the investigation of MRD in RBM of B-ALL patients. **Methods:** The CD21^{bright}/CD34 and CD20/CD34 CE were evaluated in 251 consecutive BMs of pediatric B-ALL patients at D33 or later treatment time-points from NOV/2014 to APR/2016. D15 cases were not included in this study because they are not RBM. The B-ALL MRD antibody panel (CD45/CD19/CD20/CD21/CD10/CD34/CD58/CD13/CD33/CD66c) was used in four-color assays. At least 300,000 events were needed for MRD monitoring. Data acquisition was performed using FACSCalibur or Canto II flow cytometers/BD Biosciences. The data were analyzed with Diva and Infinicyt software. Identification of the target populations required at least 30 CD19/CD20/CD34 positive events or 30 CD19/CD21^{bright}/CD34 positive clustered events. CE analysis and MRD status were noted as positive or negative. **Results:** 73 (30%) of all cases were MRD+, 115 (47.3%) and 23 (9.5%) cases were CD20/CD34+ and CD21^{bright}/CD34+, respectively. Regarding CD20/CD34 CE, positive cases when compared to negative were more frequently MRD+ (40.8 *vs.* 20.8%, $p < 0.01$). The sensibility and specificity were 63% and 40%, respectively. The positive predictive value (PPV) of CD20/CD34 CE was 40% while the negative predictive value (NPP) was 80%. Regarding CD21^{bright}/CD34 CE, positive cases when compared to negative cases were more frequently MRD+ (56.2 *vs.* 27.2%, $p < 0.01$) with a sensitivity of 17.8% and specificity of 94%. The PPV of CD21^{bright}/CD34 CE was 56.5%, while the NPP was 72.7%. 80% of cases negative for both CE patterns were MRD-, while 63% of the cases that expressed only CD20/CD34 were MRD-. 60% of those presenting both CE patterns were MRD+. Of the three cases that were only positive for CD21^{bright}/CD34, two were MRD-. Finally, eight inconclusive MRD cases were excluded. **Discussion:** CD20/CD34CE was identified in almost half of the samples, while less than a 1/3 of the samples were MRD+, resulting in very low specificity and PPV in these cases. CD21^{bright}/CD34 CE was rare, similar to that described at diagnosis (5-10%). Although it presented a low sensitivity (< 20%), it was highly specific for MRD (> 90%). CD20/CD34 positive cases seem to benefit with the addition of the CD21/CD34 analyses, as almost 2/3 of negative cases were MRD-, while almost 2/3 of the positive cases were MRD+. **Conclusion:** CD21^{bright}/CD34 CE analysis could add important information to identify LCs in MRD investigations of regenerative BMs, although its expected low frequency could impact its usefulness. Further studies should be performed to extend this line of research.

380. LEUCEMIA DE CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMOCITOIDES BLÁSTICAS EM REMISSÃO COM PROTOCOLO CALGB: RELATO DE CASO

Benevides FLN, Fernandes MGB, Furtado AS, Gurgel LA, Almeida SB, Lopes GS, Jorge IF, Barroso KSN, Kaufman J, Duarte FB

Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Relatar caso de paciente com leucemia de células dendríticas plasmocitoides blásticas (LCDPB) submetido a protocolo CALGB. **Material e métodos:** Foram realizadas revisão de prontuário e pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed. **Resultado:** Relatamos o caso de um paciente do sexo masculino, 45 anos, admitido em hospital terciário em Fortaleza (CE), com quadro de placas violáceas na face, tronco e membros inferiores e adenomegalias generalizadas de consistência pétrea. Apresentava ainda hemograma com 9,6 de hemoglobina, 756 neutrófilos e 105.000 plaquetas. Foi realizada biópsia das lesões de pele, sendo evidenciada infiltração por células de tamanho mediano a grande em derme. Mielograma mostrou 75% de blastos de grande porte, com alta relação núcleo-citoplasma, agranulares, com cromatina frouxa e sem nucléolo. A imunofenotipagem evidenciou 80% de células blásticas com expressão de CD4, CD33, CD56, CD123 e HLA-DR, achados estes compatíveis com o diagnóstico de LCDPB. Foi então iniciada quimioterapia com o protocolo CALGB. O paciente apresentou remissão morfológica e pesquisa de doença residual mínima negativa após a indução. Foi proposto realizar transplante de medula óssea alogênico aparentado, entretanto o paciente recusou. No momento, após 14 meses do diagnóstico, encontra-se com doença em remissão, realizando a fase se manutenção prolongada do protocolo citado. **Discussão:** A LCDPB é uma doença rara e agressiva, com frequente envolvimento cutâneo e disseminação leucêmica. Ocorre com mais frequência em idosos, com mediana de idade ao diagnóstico de 65 anos. A sobrevida mediana é de poucos meses e o esquema quimioterápico a ser utilizado permanece indefinido. No nosso serviço, optou-se pelo protocolo CALGB, normalmente utilizado para o tratamento de leucemias linfoides agudas (LLA). De acordo com a literatura, os pacientes que são submetidos a protocolos para LLA ou linfoma tiveram maior taxa de remissão completa e maior sobrevida global em relação aos pacientes que utilizaram protocolos para tratamento de leucemia mieloide aguda (12,3 *versus* 7,1 meses). Dentre os protocolos de LLA/linfoma, os principais utilizados foram HyperCVAD e CHOP. A literatura evidencia ainda que pacientes submetidos a TMO alogênico obtiveram uma sobrevida global maior (22,7 meses) em relação aos não transplantados. **Conclusão:** A LCDPB é uma doença bastante agressiva, com prognóstico muito ruim. De acordo com a literatura, a maior parte dos pacientes responde à quimioterapia, mas há recidiva em até 1 ano. O transplante de medula óssea é uma boa opção para a condição; porém, mais estudos são necessários para definição terapêutica inicial e indicação de TMO alogênico. Assim, o paciente em questão vem apresentando uma evolução surpreendentemente favorável, apresentando remissão prolongada da doença com o protocolo utilizado, mesmo tendo recusado o transplante.

Referências:

1. Kharfan-Dabaja MA, Lazarus HM, Nishihori T, Mahfouz RA, Hamadani M. Diagnostic and therapeutic advances in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a focus on hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(7):1006-12.
2. Pagano L, Valentini CG, Pulsoni A, Fisogni S, Carluccio P, Mannelli F, et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. Haematologica. 2013;98(2):239-46.

381. ESTUDO COMPARATIVO DOS CASOS DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA ENTRE CRIANÇAS E ADULTOS

Lenzi L[a], Germano S[a], Picharski G[b], Pontarolo R[a], Figueiredo BC[b]

[a] *Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil*
[b] *Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, Curitiba, PR, Brasil*

Introdução: A leucemia promielocítica aguda (LPA) é responsável por 5-10% dos casos de leucemia mieloide aguda (LMA). Apresenta curso rápido e fatal, com alta incidência de morte hemorrágica precoce. Graças aos avanços terapêuticos, com ATRA-ATO, a LPA passou da forma mais fatal para a mais curável de todas as LMA. Entretanto, diferenças observadas em relação à etnicidade, distribuição geográfica, idade de ocorrência e reincidência de outras malignidades ainda permanecem pouco esclarecidas. **Objetivos:** Comparar a ocorrência de casos de LPA e a frequência de óbitos em dois grupos: crianças *versus* adultos, pesquisando possíveis fatores associados que possam auxiliar no esclarecimento das diferenças observadas na LPA. **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo observacional e retrospectivo. Foram utilizados dados referentes ao período de 1974-2012 extraídos da base de dados do *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), que foram exportados para o Excel® (2007) e analisados pelo *software* Action 2.6. Procederam-se as análises descritivas e inferenciais considerando o nível de significância de 0,05. **Resultados:** Foram encontrados 4.204 registros de LPA, dos quais 8,9% eram crianças (0-18 anos). Dos 373 registros de LPA em crianças, 52,3% eram do sexo feminino e 35,9% eram hispânicos. A média da idade foi de 11,9 anos (± 5,1) e 30,3% evoluíram ao óbito. Não foram observadas diferenças (p = 0,467) na frequência de óbitos entre hispânicos (27,6%) e não hispânicos (31,8%). A média do tempo de sobrevida foi de 77,5 meses (± 78,6). Entre os adultos (>18 anos) foram encontrados 3.831 casos, sendo 49,2% no sexo feminino e 17,9% eram hispânicos. A média da idade foi de 51 anos (± 17,7) e 45,5% evoluíram ao óbito. Além disso, observou-se que a frequência de óbitos em pacientes adultos que tiveram apenas a LPA e entre os que tiveram duas mais malignidades apresentou diferenças significativas (p < 0,001), com valores crescentes conforme o número de malignidades. As frequências de óbito variaram significativamente (p < 0,001) por ano de vida, apresentando valores crescentes com o aumento da idade, confirmado pelo valor de OR de 1,036 (IC 95%: 1,032-1,039) para a variável idade (anos). Entre os adultos, observou-se diferença significativa (p < 0,001) na frequência de óbitos entre hispânicos (35,7%) e não hispânicos (47,7%). A média do tempo de sobrevida foi de 48,6 meses (± 61,3). Comparando crianças e adultos, foram encontradas diferenças significativas entre a taxa de óbito (p = 0,028), os tempos de sobrevida (p = 0,001) e a frequência de hispânicos com LPA (p = 0,004), a qual foi maior entre as crianças. **Discussão:** A maior frequência de casos entre adultos, a predominância do sexo feminino entre as crianças e a maior ocorrência em hispânicos pediátricos já foram relatadas por outros estudos. Além disso, observamos que entre os hispânicos a frequência de óbitos foi maior nos adultos. Observaram-se também em adultos menor sobrevida e maior mortalidade, que aumenta significativamente com a idade. Vários fatores já foram associados à mortalidade, tais como o IMC, hiperleucocitose, comorbidades cumulativas, entre outros. Esses fatores poderiam justificar os resultados apresentados, entretanto essas avaliações não foram realizadas pela inexistência de dados.

382. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA *IN SITU* COMO MANIFESTAÇÃO DE RECAÍDA APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA. RELATO DE CASO

Pontes ICM, Teixeira MMP, Souza LL, Araújo PVG, Nunes RP, Teixeira MMP, Carvalho NB, Benevides TCL, Botelho LFB

Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil

Introdução: A leucemia linfoide aguda (LLA) é doença caracterizada pela proliferação e perda da maturação de células precursoras linfoides, os linfoblastos. É uma condição incomum, sendo mais prevalente em crianças, e divide-se basicamente em subtipo de células B e T. O prognóstico em adultos é, no geral, ruim, mas com o transplante alogênico de medula óssea (TMO) as chances de cura podem aumentar em pacientes selecionados. A sua apresentação clínica é variável, mas a infiltração exclusiva da medula óssea em apenas pontos isolados, conhecida como "leucemia *in situ*" é raríssima e, por vezes, contestada. **Objetivos:** Descrever um caso clínico de paciente com recaída de LLA *in situ* anos após ter realizado TMO alogênico aparentado. **Materiais e métodos**: Retirada de dados a partir do prontuário da paciente e documentação fotográfica de exames de interesse. **Resultados:** Paciente, 35 anos, feminina, submetida a TMO alogênico aparentado, doador irmão, por LLA B em primeira remissão. Recebeu células progenitoras periféricas e condicionamento sem irradiação corporal total. Teve diagnóstico de doença do enxerto *versus* hospedeiro crônica na pele e olhos, controlada com medidas locais. Apresentou 3 anos após o TMO, já sem imunossupressão, dores ósseas de intensidade moderada em ambos os pés. Apresentava hemograma, lactato desidrogenase sérica e ácido úrico normais. Fez punção de medula óssea com imunofenotipagem de crista ilíaca, sem evidência de recaída. Devido à persistência das dores, foi realizada ressonância nuclear magnética dos pés, que demonstrou áreas nodulares difusas nos ossos dos pés compatível com implantes neoplásicos. Repetido novo estudo de medula óssea em crista ilíaca com punção, biópsia, imunofenotipagem e cariótipo, sendo todos os resultados normais e cariótipo do sexo masculino. Tomografias de corpo inteiro sem adenomegalias. Uma biópsia específica de lesão de osso do tarso revelou infiltração da medula óssea por linfoma não Hodgkin linfoblástico B, com tecido ósseo preservado. Recebeu o diagnóstico presuntivo de leucemia *in situ* e submetida à quimioterapia com infusão de linfócitos do doador, tendo evoluído para óbito 3 meses após o diagnóstico por complicações infecciosa **Discussão:** A LLA no adulto ain-

da é doença de prognóstico desfavorável. Mesmo com TMO alogênico e evolução dos conhecimentos da biologia tumoral, as taxas de recaídas permanecem altas, na maioria das vezes, na medula óssea e apresenta comprometimento difuso, sendo facilmente diagnosticada com mielograma ou biópsia de medula óssea nos locais usuais. A infiltração localizada da medula óssea é muito rara e até contestada por alguns autores. A paciente, mesmo com infiltração de medula óssea nos ossos dos pés, teve várias tentativas de estudo medular em outros sítios, que foram negativos. Apenas a biópsia da lesão específica foi capaz de diagnosticar. O prognóstico reservado da paciente está de acordo com a literatura. **Conclusão:** LLA é doença grave e de prognóstico desfavorável na maioria dos adultos. Mesmo com TMO alogênico, as taxas de recaídas são grandes. Ainda que improvável, a doença pode recair de formas pouco comuns e, na suspeita, a propedêutica complementar deve ser esgotada ao máximo.

383. NECROSE DE MEDULA ÓSSEA SECUNDÁRIA À LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA: RELATO DE CASO

Fonseca GSVC, Fonseca GHH, Bellesso M, Neto AC, Silva DRCF, Ferreira APS, Teixeira LLC, Nogueira FM, Atanazio MJ

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A necrose de medula óssea (NMO) é uma entidade clinicopatológica infrequente caracterizada por infarto do estroma medular e preservação cortical. Cerca de 40% dos casos estão associados a neoplasias hematológicas, como a leucemia mieloide aguda (LMA), que se costuma manifestar mais agressivamente e com pior prognóstico nesta situação. **Objetivo:** Apresentar caso de paciente com diagnóstico de necrose medular secundária à LMA e discutir a importância do seu reconhecimento para fins prognósticos. **Relato de caso:** Homem, 54 anos, diabético e ex-tabagista, apresentou-se em abril de 2016 ao Pronto-Socorro do Hospital das Clínicas da USP com quadro de epigastralgia de evolução há 4 meses, com irradiação retroesternal, associada à perda ponderal involuntária de 16 kg, sudorese noturna e febre diária não aferida de predomínio vespertino. À admissão apresentou taquicardia supraventricular revertida com adenosina. Em exames laboratoriais, apresentava-se com Hb: 5 g/dL (VCM: 80,3 e 12 EOC/100 leucócitos); leucócitos: 4.170 (com desvio até blastos 3%); plaquetas: 127 mil; DHL: 801; e reticulócitos corrigidos 0,45%; sendo realizada transfusão de 2 concentrados de hemácias. Realizado punção de medula, que mostrou poucas células viáveis, fundo eosinofílico com granulação e neutrófilos remanescentes com degeneração vacuolar, sugestivo de necrose medular. Biópsia de medula óssea realizada na mesma ocasião evidenciou necrose medular extensa (100%). Com objetivo de identificar etiologia da NMO, foi proposta a realização de avaliações medulares seriadas. Na 3ª avaliação, foi identificada hipercelularidade às custas de 58% de blastos mieloides, sugerindo LMA. Encaminhado ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, onde foi complementado estadiamento e estratificação, sendo o paciente considerado de risco intermediário pela classificação da OMS (cariótipo 46, XY, NPM1 negativo e FLT3 negativo). Iniciado tratamento quimioterápico com esquema padrão 3+7, tendo evoluído com remissão completa. **Discussão:** A leucemia aguda está associado a NMO em apenas 0,5% dos casos ao diagnóstico. Apesar do desfecho terapêutico positivo do paciente apresentado, estudos retrospectivos sugerem que a presença de necrose de medula óssea ao diagnóstico da leucemia associa-se à menor remissão e pior prognóstico. Entretanto, faltam estudos clínicos capazes de determinar a real incidência e o impacto clínico dessa entidade. É importante ressaltar que o diagnóstico etiológico da NMO pode não ocorrer em uma única avaliação medular, sendo necessário uma avaliação seriada como estratégia diagnóstica. **Conclusão:** Apesar de infrequente, a necrose medular é uma condição de apresentação clínica variável, porém potencialmente fatal. Seu pronto reconhecimento e manejo adequado é fundamental para definição de causas secundárias graves, como as leucemias agudas, que exigem tratamento precoce para intervenção na evolução natural da doença.

384. SARCOMA GRANULOCÍTICO COM DIFERENCIAÇÃO ERITROIDE APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO

Siqueira LG, Matos AV, Blumenschein DI, Reis IND, Amaral GV, Rocha JD, Lopes DCOS, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O sarcoma granulocítico (SG) é um tumor sólido extramedular constituído por células precursoras de granulócitos. Podem envolver qualquer tecido, incluindo principalmente ossos, pele, nódulos linfáticos, mama, ovário, meninges, órbita e nervo óptico. O SG normalmente surge antecedendo o diagnóstico de leucemia mieloide aguda, mas pode se manifestar durante ou após ser alcançada uma remissão completa. Considerado um fator de mau prognóstico. **Objetivo:** Apresentar relato de caso de idoso com sarcoma granulocítico eritroide após transplante de medula óssea alogênico. **Relato de caso:** LCLS, 62 anos, internado para investigação de linfonodomegalias. Evidenciado em tomografia computadorizada presença de linfonodos em região cervical, torácica e abdominal, os quais também tinham captação ao PET-CT. Realizada biópsia com anatomopatológico e imuno-histoquímica revelando diagnóstico de linfoma do manto, estágio IVB, índice prognóstico internacional e MIPI ambos alto risco em 2012. Realizado 6 ciclos de HyperCVAD com remissão completa, e consolidou com transplante autólogo de célula-tronco hematopoiética (TCTH). Evoluiu com síndrome mielodisplásica relacionada a terapêutica de alto risco. Como terapêutica feito azacitidina, entrado em remissão e optado por um TMO alogênico não aparentado, 10/10. No D+76 cursou com pancitopenia, achados de mielodisplasia na medula óssea (hipogranulação granulocítica, diseritropoese, dismegacariopoese e 7,2% de blastos), perda de quimerismo da medula óssea (59% do doador), sendo optado por redução da imunossupressão, azacitidina 75 mg/m^2 por 5 dias a cada 28 dias e infusão dos linfócitos do doador. Devido ao aumento do conglomerado de linfonodos retroperitoniais, foi realizada biópsia com anatomopatológico e imuno-histoquímica sugestiva de sarcoma granulocítico, porém com medula óssea apenas com sinais de mielodisplasia. Sugerido sessões de radioterapia nos linfonodos abdominais, porém o paciente evoluiu a óbito antes do início das sessões. **Discussão:** O SG é uma condição rara, menos de 1% das leucemias mieloides agudas. Tal apresentação extramedular pode ocorrer simultaneamente ou preceder a doença medular, além ser identificada em recaídas. Podem surgir em vários órgãos e tecidos — ossos, olhos, mama, meninges, ovários etc. O diagnóstico definitivo baseia-se na identificação das células do tumor mieloide, mieloperoxidase, lisozima e dados de citometria de fluxo (imunofenotipagem). O alicerce do tratamento é pautado em quimioterapia, radioterapia e transplante de medula óssea. **Conclusão:** O SG é uma forma de apresentação extramedular da LMA, sendo uma entidade rara, que se traduz em um pior prognóstico. Necessita de estudos com maior número de pacientes para se estabelecer índices prognósticos e tratamentos mais eficazes.

385. T(11; 17) (Q23; Q21) COM REARRANJO DO GENE KMT2A (MLL) EM LMA

Silva DRCF, Gabe C, Ferreira APS, Medina AB, Buccheri V, Junior WFS, Tucunduva LTCM, Leal AM, Velloso EDRP

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A translocação envolvendo os braços longos dos cromossomos 11 nas regiões 11q23 e 17q21-25 é descrita em alguns casos de leucemia mieloide aguda (LMA). Apesar de infrequente, são descritos pelo menos 5 tipos de rearranjos gênicos, 4 deles envolvendo o gene *KMT2A/MLL* (situado em 11q23) com múltiplos parceiros (*MLLT6/ AF17*; *LASP1*; *SEPT9/ MSF* e *ACACA*) e um deles com o gene *RARA* (situado em 17q21) com *ZBTB16/ PLZF*. O relato de casos de neoplasias com anormalidades genéticas raras permite o melhor conhecimento clínico e fisiopatológico destas doenças. **Objetivos:** Relatar série de casos de LMA com t(11; 17) e rearranjo *KMT2A* observados no período de 2011 a 2016 no complexo do HC-FMUSP. **Caso 1**: Feminina, 25 anos, com história de astenia e dispneia aos esforços há 1 mês. Hemograma inicial apresentou Hb: 8,6 g/dL; leucócitos: 86.410/mm^3 (82% de blastos); plaquetas: 174.000/mm^3. Medula óssea com 44% de blastos de aspecto monocitoide (LMA-M5b), com expressão de CD34, HLA-DR, CD13, CD36, CD64, CD56 e MPO. FISH com rearranjo MLL em 55% das interfases, citogenética com t(11; 17) (q23; q12) isolada em 15/ 20 metáfases. Apresentou remissão hematológica pós-um ciclo de D3A7 e recaída extramedular pós-terceiro ciclo de consolidação. **Caso 2:** Feminina, 35 anos, com quadro de recente de astenia, aumento do volume gengival e equimoses espontâneas. Hemograma inicial mostrou Hb: 6,2 g/dL; leucócitos: 1.150/mm^3 (30% blastos); plaquetas: 37.000/mm^3. Medula óssea com 64% de blastos monocitoides (LMA-M5a), com expressão de CD34, HLA-DR, CD13, CD14, CD33, MPO e CD64 parcial. FISH com rearranjo MLL em 89% das interfases, citogenética com t(11; 17) (q23; q12) associada a add(18) (q23) em 18/ 20 metáfases. Apesar de ter atingido re-

missão hematológica após um ciclo de indução com D3A7, recaiu após 3º ciclo de citarabina em altas doses, enquanto aguardava TCTH. Óbito por intercorrências infecciosas na vigência de quimioterapia de resgate 4 meses após o diagnóstico. **Caso 3:** Feminina, 4 anos, com história de artralgia em joelhos e punhos, hipertrofia gengival, febre e perda ponderal. Hemograma inicial mostrou Hb: 10,1 g/dL; leucócitos: 27.300/mm³ (96% de blastos); plaquetas: 182.000/mm³. Medula óssea com 75% de blastos (LMA-M5a), expressando HLA-DR, CD117, CD33, CD64 e CD56. FISH com rearranjo MLL em 89% das interfases, citogenética com t(11; 17) (q23; q12) isolada em todas as metáfases analisadas. Atingiu remissão completa com protocolo AML-IO-97, com recaída refratária que ocorreu 28 meses após o diagnóstico. **Discussão:** Apesar de bastante infrequente, observamos em nossa casuística três casos de LMA com t(11,17) e rearranjo *MLL*, dois deles em adultos jovens e um em criança. Todos tinham fenótipo monocítico e entraram em remissão hematológica com esquemas habituais, todos com recaída. Enfatizamos a necessidade da realização de teste de FISH para estudo do rearranjo *MLL* nestes casos, para diferenciar da variante genética da leucemia promielocítica com fusão *ZBTB16-RARA* e a necessidade da realização de TCTH alogênico precoce. Interessante também seria esclarecer os genes parceiros do *MLL* por outras técnicas moleculares, tais como sequenciamento.

386. ANOMALIA PSEUDO-CHEDIAK-HIGASHI EM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM DEL(5Q): RELATO DE CASO

Ferreira APS, Lage LAPC, Pereira J, Fonseca GSVC, Silva DRCF, Teixeira LLC, Oliveira LCP, Okada LY, Paiva TA

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de um paciente com LMA associada à del(5q) e presença de anomalia pseudo-Chediak-Higashi nas células blásticas. **Material e métodos:** Relato de caso. **Resultados:** GJO, 51 anos, sexo masculino, previamente hígido, iniciou quadro caracterizado por astenia em outubro de 2015. Em janeiro do ano seguinte, apresentava necessidade de suporte transfusional devido plaquetopenia e anemia, evoluindo com neutropenia febril e periodontite necrosante ulcerativa, quando foi internado em março de 2016. A avaliação hematológica demonstrou mielograma com diagnóstico LMA-M1, blastos com granulações grosseiras, sugestivas de inclusões pseudo-Chediak-Higashi, MPO+ em 14%; Sudan Black B+ em 45%; imunofenótipo CD45+dim, HLA-DR++, CD34++, CD117+++, CD13+, CD33+dim, CD14-, CD11b-, CD11c-, CD36-, CD64- e cyMPO++; marcadores de biologia molecular negativos; citogenética 46, XY, del(5)(q?)[6]/ 46, XY[14]; FISH sonda del(5q) positivo. Refratário às linhas de tratamento com D3A7 e IDA-FLAG, persistindo com contagem blástica > 80% e inclusões pseudo-Chediak-Higashi. Foram então prescritos topotecano e citarabina; porém, no D13, evoluiu com choque séptico relacionado à infecção de corrente sanguínea por Klebsiella KPC, evoluindo a óbito. **Discussão:** A anomalia pseudo-Chediak-Higashi foi descrita pela primeira vez em 1964 e recebeu essa denominação devido à semelhança com grânulos encontrados na síndrome de Chediak-Higashi hereditária. Propõe-se que as inclusões são formadas pela fusão de grânulos menores anormalmente peroxidase-positivos, sendo que alguns estudos consideram os grânulos uma variante dos bastonetes de Aüer. A fisiopatologia continua incerta. Geralmente é observada nas LMA subtipos M2, M3, M4 e M5, mas também associada à LMC e SMD. **Conclusão:** O significado clínico das inclusões pseudo-Chediak-Higashi é incerto, porém a maioria dos relatos mostra redução da sobrevida secundária a infecções fulminantes ou coagulação intravascular disseminada. Ainda são necessários maiores estudos para estabelecer a relevância prognóstica e terapêutica deste achado.

387. INFARTO AGUDO DO MIOCÁRDIO COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Silva DRCF, Teixeira LLC, Okada LY, Paiva TA, Medina AB, Buccheri V, Junior WFS, Tucunduva LTCM, Velloso EDRP

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A associação entre leucemia mieloide aguda (LMA) e infarto agudo do miocárdio (IAM) é rara, e não existem consensos que orientem o tratamento quando essas doenças se apresentam simultaneamente. Dados sobre eventos trombóticos em LMA também são escassos, sendo a maioria caracterizada por eventos trombóticos venosos e/ou associados à terapêutica. **Objetivo:** Relato de caso de paciente com IAM como manifestação inicial de uma LMA. **Relato de caso:** Paciente, 58 anos, previamente hígido, sem fatores de risco para doença cardiovascular, admitido no PS por dor torácica típica há 4 horas. Evidenciado supradesnivelamento do segmento ST nas derivações D2, D3 e AVF e realizada administração de alteplase, com critérios de reperfusão após. Transferido ao INCOR, um cateterismo cardíaco revelou obstrução de 70% da artéria descendente anterior, com imagem negativa sugestiva de trombo, sendo realizada tromboaspiração. No 2ª dia pós-infarto o hemograma revelou a presença de 24% de blastos (leucócitos: 9.270/mm³), sem anemia (Hb: 13 g/dL) ou plaquetopenia (plaquetas: 158.000/mm³). A avaliação medular mostrou 72% de blastos mieloides, CD45, CD117, CD13, CD33, MPO, CD56 positivos. Citogenética normal, NPM1+/ FLT3-. Realizada indução com protocolo D3A7, transcorrendo sem intercorrências cardiológicas. Após recuperação medular, foi reintroduzido AAS e clopidogrel. Ecocardiograma pós-quimioterapia sem disfunção sistólica. Atualmente, encontra-se no 3º ciclo de consolidação com citarabina em altas doses, sem novas intercorrências trombóticas ou hemorrágicas. **Discussão:** A associação entre LMA e IAM é rara, sendo relatados na literatura 7 casos de IAM como manifestação inicial de LMA não M3. Os mecanismos descritos que possam justificar tal associação são: 1) infiltração leucêmica no miocárdio e pericárdio; 2) oclusão coronariana por um trombo leucêmico; 3) distúrbios da coagulação secundários ao processo leucêmico, como embolização ou estado de hipercoagulabilidade; 4) hiperleucocitose. No caso aqui relatado, nenhum destes mecanismos parece plausível. Considerando que o tratamento da síndrome coronariana aguda envolve antiagregação plaquetária dupla e anticoagulação, o tratamento concomitante a um quadro de LMA torna-se desafiador, já que há aumento do risco de sangramento relacionado à plaquetopenia, disfunção plaquetária e distúrbios da coagulação. Para o tratamento da LMA objetiva-se a remissão citomorfológica com quimioterapia baseada em antracíclicos e citarabina. O tratamento do IAM segue as mesmas recomendações habituais, com ressalvas para o uso cuidadoso e suspensão dos antiagregantes e anticoagulante durante período de plaquetopenia. No nosso caso, AAS e clopidogrel foram suspensos durante período de aplasia pós-quimioterapia, sendo reiniciado seu uso na recuperação medular. **Conclusão:** Postula-se que, apesar de evento raro, os pacientes portadores de LMA apresentam risco de desenvolver oclusão coronariana trombótica aguda de causa não aterosclerótica, a qual pode se apresentar como sintoma inicial. Além disso, o tratamento torna-se desafiador num contexto de antiagregação e plaquetopenia induzida pela quimioterapia de indução.

388. DETECÇÃO DO TRANSCRITO PML-RARA PELA TÉCNICA DE RT-PCR CONVENCIONAL E TEMPO REAL E SUA IMPORTÂNCIA NO DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA (LPA)

Nascimento ARD[a], Thomasini RL[b], Lima CX[a], Ramos SH[a], Lima AL[a], Teixeira RR[a], Rodrigues CC[a], Cunha V[a], Lara AF[a], Pinheiro KR[a], Oliveira LS[a], Pereira MG[a], Rosa BM[a], Auharek M[a], Santos EFBD[a], Santos TMD[a]

[a] *Simile Instituto de Imunologia Aplicada Ltda., Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM), Teófilo Otoni, MG, Brasil*

Objetivo: O transcrito PML-RARA é o marcador molecular característico da leucemia promielocítica aguda (LPA). Esta doença é geneticamente caracterizada pela translocação recíproca, t(15; 17) (q22; q12), resultando numa nova proteína de fusão (PML-RARA). Aproximadamente 90% dos casos de LPA apresentam essa fusão, sendo detectada pela reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR). O objetivo deste trabalho é detectar o transcrito PML-RARA por meio das técnicas RT-PCR convencional e tempo real desenvolvidas no laboratório. **Material e métodos:** No período de fevereiro de 2015 a julho de 2016, foram encaminhados para análise molecular 21 casos com suspeita e/ou diagnóstico clinicomorfológico de LPA. As amostras de medula óssea foram coletadas em tubo com EDTA e recebidas no laboratório, sendo prontamente processadas. Foi realizada a extração de RNA total dessas amostras a partir da camada leucoplaquetária e, posteriormente, obteve-se a síntese de cDNA com kit comercial. Para a RT-PCR convencional, empregou-se um conjunto de *primers* padronizados conforme estudo multicêntrico realizado por van Dongen e colaboradores em 1999, enquanto que a RT-PCR tempo real foi utilizado o sistema taqman. Em ambas as técnicas ocorreu a utilização dos genes constitutivos ABL como controle interno de cDNA. **Resultados:** Dentre as 21 amostras recebidas no período citado, 15

(71,4%) não apresentaram a fusão PML-RARA, enquanto 6 (28,6%) sim. Observou-se que, em média, os resultados destes exames foram liberados dentro de 4 a 5 dias úteis. **Discussão:** A RT-PCR é uma das técnicas mais empregadas nas áreas de diagnóstico molecular, pois permite a amplificação de uma sequência específica. Assim, essa técnica trouxe enormes benefícios para um diagnóstico rápido e precoce, tendo maior precisão, produtibilidade, acurácia, velocidade na análise, melhor controle de qualidade e menor risco de contaminação. Este exame detecta uma célula leucêmica entre milhares de células normais, proporcionando um diagnóstico seguro. **Conclusão:** A LPA requer especial atenção entre os subtipos de leucemia mieloide aguda (LMA) por suas implicações prognósticas e terapêuticas. Com isso, um diagnóstico laboratorial preciso e rápido na detecção da fusão PML-RARA torna-se um importante aliado para definir o diagnóstico e a introdução do tratamento.

389. PERFIL EPIDEMIÓLOGICO DE PACIENTES HEMATOLÓGICOS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE FORTALEZA (CE)

Freitas CMG, Teixeira BL, Teixeira BL, Rangel LPN, Bruno MLM, Costa RR, Fernandes MMM, Oliveira SR, Perdigão MMM, Filho VBS

Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: As neoplasias hematológicas são consideradas um grupo heterogêneo de enfermidades malignas que afetam os diversos tipos celulares, precursores hematopoiéticos da medula óssea e manifestam-se em várias partes do corpo, como sangue, gânglios linfáticos, baço, fígado e a própria medula. A classificação das neoplasias hematológicas baseia-se na identificação da linha celular predominantemente atingida e na identificação do estágio e diferenciação dessa população neoplásica. Dentre os tipos mais comuns de afecções hematológicas temos as leucemias, que podem ser agrupadas em agudas ou crônicas (baseando-se em quão rapidamente a doença evolui) e linfoides ou mieloides (dependendo dos tipos de glóbulos brancos que elas afetam); os linfomas, subdivididos em de Hodgkin e não Hodgkin; e os mielomas múltiplos. **Objetivo:** Descrever o perfil epidemiológico de pacientes admitidos com neoplasias hematológicas em uma unidade de clínica médica de um hospital universitário de Fortaleza. **Metodologia:** Trata-se de um estudo descritivo e retrospectivo em que os dados foram coletados através de um livro de registro de censo diário em que constam todos os pacientes admitidos com doenças hematológicas durante os meses de janeiro a junho de 2016. **Resultados:** Os resultados apontaram que não houve diferença significativa quanto ao gênero, a saber: 50,4% do sexo feminino e 49,4% do sexo masculino. A faixa etária predominante foi de 40 a 49 anos (24%), seguida das faixas etárias de 50 a 59 anos (18,2%) e 18 a 29 anos (17,3%). As doenças hematológicas mais prevalentes foram as leucemias (26,4%) — dentre as quais as mais frequentes foram as agudas, sendo 40,6% leucemias mieloides e 34,4% leucemias linfoides. Os linfomas foram o 2º diagnóstico mais presente em 20,6% dos pacientes, sendo destes o linfoma não Hodgkin (88%) o mais recorrente. Os mielomas múltiplos e complicações pós-transplante de medula óssea foram evidenciados em 15,7% e 12,4% dos pacientes, respectivamente. A maioria dos pacientes (52,9%) permaneceu internada durante o período de 1-7 dias, sendo 9 dias a média de permanência de internação. No que se refere à evolução do paciente**,** 68,6% obtiveram alta por melhora, 18,2% foram transferidos para outras unidades assistenciais e 13,2% evoluíram a óbito. **Conclusão:** A identificação epidemiológica destas neoplasias contribui para melhorar o conhecimento sobre o perfil das doenças linfoproliferativas atendidas no serviço e possibilita a adoção de condutas direcionadas à prevenção das enfermidades e promoção da assistência adequada a esses pacientes. Considerando a alta incidência e mortalidade das enfermidades onco-hematológicas na população adulta jovem, faz-se necessário o direcionamento adequado de recursos que possibilitem o diagnóstico e o tratamento precoce, assim como a educação permanente para que o usuário receba atendimento qualificado em tempo hábil para execução de cuidados clínicos com desfecho satisfatório.

390. *LEUKEMIA CUTIS* COMO APRESENTAÇÃO INICIAL DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EM IDOSO

Blumenschein DI, Santos IND, Rocha JD, Vieira GA, Siqueira LG, Matos AV, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Apresentar relato de caso de idoso com manifestação inicial de *leukemia cutis* concomitante com acomentimento em medula óssea. **Relato de caso e discussão:** Paciente, 73 anos, notou surgimento de lesões eritematosas no tronco aproximadamente 50 dias antes da internação. Negava febre, sudorese ou outros sintomas. Tinha histórico de câncer de cólon há 20 anos, com tratamento cirúrgico e quimioterapia adjuvante com ascaridil, fluoracil e leucovorin. Ao exame físico, apresentava lesões eritemato nodulares disseminadas em todo corpo com boa *performance status*. Exames laboratoriais apresentavam leucopenia com neutropenia (n = 1.428) e plaquetopenia (plaq: 106.000). Paciente foi submetido à biópsia de pele, sendo feito diagnóstico de sarcoma granulocítico que em imuno-histoquímica marcava mieloperoxidase, CD4, CD15, CD 56, CD 68. Mielograma apresentava 16,4% células blásticas e imunofenotipagem de medula óssea 45,6% com expressão de marcadores: CD4, CD11b, CD11c, CD15, CD33, CD36, CD38, CD64HLA-DR e mieloperoxidase de citoplasma. Fish e citogenética negativas e pesquisa molecular mutação NPM1 positiva e FLT3 negativa. Paciente recebeu quimioterapia intensiva com citarabina e idarrubicina e entrou em remissão citomorfológica após indução com doença residual mínima (DRM) negativa. Deu continuidade com citarabina altas doses. Em reavaliação após 1º ciclo, consolidação apresentou DRM 1,66%, com marcadores semelhantes ao diagnóstico. Optou-se por transplante alogênico haploidêntico para o paciente devido urgência transplante e ausência de doador 100% compatível. A presença de envolvimento da pele é considerada um marcador de doença agressiva, má evolução e com menor índice de sobrevivência. O envolvimento medular com apresentação leucemia mieloide aguda tem pior prognótico, devendo indicar transplante alogênico em primeira remissão. Marcadores citogenética bem como marcadores moleculares favoráveis não necessariamente resultam em melhor prognóstico como no relato de caso citado. **Conclusão:** *Leukemia cutis* pode ser uma apresentação rara de uma leucemia mieloide aguda e traduz em pior prognóstico. Porém, não existem estudos randomizados que avaliam fatores prognósticos e tratamento.

391. LMA COM NPM1/FLT3 D835V MUTADOS E CIVD SIMULANDO LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Siqueira IA, Marquez GL, Prestes POP, Gomes MP, Junior WFS, Medina AB, Buccheri V, Velloso EDRP

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A coagulação intravascular disseminada (CIVD) é caracterizada pela ativação descontrolada da coagulação no intravascular, culminando com manifestações hemorrágicas e trombóticas. Sua incidência dentro das leucemias agudas é de 20-25%, chegando próximo a 80% nas leucemias promielocíticas agudas (LPA). A fisiopatologia da CIVD nas LMAs está relacionada à presença e ativação de fator tecidual na superfície das células leucêmicas, culminando em hiperfibrinólise e manifestações hemorrágicas graves. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 48 anos, previamente hígida, procurou serviço médico com quadro de equimoses espontâneas nos membros e tronco, astenia há 2 meses e febre não aferida 2 semanas antes da admissão hospitalar. Apresentava leucocitose de 79.980 (com 97% de blastos), anemia (Hb: 6,6 g/dL) e plaquetopenia (24 mil/mm^3). Os blastos eram heterogêneos, sendo em sua maioria de moderado tamanho, agranulares, com citoplasma basofílico e cromatina frouxa, alguns com nucléolo evidente. Nos exames iniciais, evidenciava-se uma redução discreta da atividade de protrombina (AP = 67%), com fibrinogênio de 168 ng/mL e dímero D acima de 8.000 ng/mL. Iniciado ATRA pela suspeita de LPA. A imunofenotipagem (IF) demonstrava células precursoras mieloides CD45+dim, HLADR, CD34, CD117++, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD33++, CD36, CD64, com coexpressão inapropriada de CD56++, não excluindo-se LPA por este resultado. Mielograma confirmava infiltração medular maciça por blastos do mesmo fenótipo, com forte marcação para mieloperoxidase pela citoquímica. Rapidamente, houve progressão da CIVD laboratorial, com AP de 33%, fibrinogênio: 63 ng/mL e plaquetas:11 mil, necessitando de transfusão de altas quantidades de crioprecipitado, concentrado de plaquetas e plasma fresco. Iniciado tratamento com esquema 3+7, com daunorrubicina 90 mg/m^2 e citarabina 200 mg/m^2 em infusão contínua com ATRA, obtendo-se, dentro de alguns dias da indução convencional, pesquisa de t(15; 17) por FISH negativa e PMLRARα por RT-PCR negativo, ocasião da suspensão do ATRA. Pesquisa de mutação NPM1 e FLT3TKD D835 positivas, com as pesquisas moleculares restantes (BRC-ABL, CBFBMYH11, RUNX1RUNXT1) negativas. Por volta do 10º dia da quimioterapia, houve resolução da coagulopatia e a paciente aguarda recuperação medular para avaliação de resposta à terapia empregada. **Discussão:**

A ocorrência de CIVD em LMA é considerada um alerta para ocorrência de LPA, apesar de sua ocorrência em outros subtipos ser bem estabelecida. A maior incidência nos subtipos monocíticos ou com imunofenótipo CD34 ou HLA-DR negativos já foi descrita em pequenos estudos. Recentemente, Libourel et al. descreveram elevação do Dímero D e DIC-Score (ISTH) acima de 5 como fortemente relacionado à ocorrência de tromboses em pacientes com LMA. Faltam estudos na literatura correlacionando as alterações moleculares recorrentes com CIVD. Neste caso relatado, a paciente com NPM1 e FLT3 D835 mutados, com blastos CD34 negativos, como classicamente descrito neste subgrupo, recebeu tratamento inicial como LPA. **Conclusão:** O papel da citogenética e da caracterização molecular das LMAs é preponderante para a condução adequada destes pacientes. A ocorrência de CIVD não deve excluir a possibilidade de outros subtipos não LMA. A literatura ainda carece de melhor elucidação fisiopatológica e correlação citogenômica destes casos.

392. DIAGNÓSTICOS DE ENFERMAGEM NA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA: RELATO DE CASO

Filho VBS, Freitas CMG, Teixeira BL, Teixeira BL, Bruno MLM, Perdigão MMM, Oliveira SR, Rangel LPN, Costa RR, Fernandes MMM

Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A leucemia linfoide aguda (LLA) é uma doença do sistema hematopoiético que afeta células linfoides. Tem incidência em torno de 25% em adultos e os regimes de tratamento são complexos em virtude do risco de envolvimento do sistema nervoso central (SNC). A sistematização da assistência de enfermagem (SAE) é uma atividade privativa do enfermeiro que identifica as situações de saúde, subsidia a prescrição e implementação das ações que possam contribuir para a promoção, prevenção, recuperação e reabilitação da saúde do indivíduo, família e comunidade. Nesse contexto, é imprescindível que a SAE seja realizada com a finalidade de proporcionar cuidados de enfermagem adaptados ao portador de LLA, além da orientação e treinamento da equipe de enfermagem. **Objetivo:** Identificar os principais diagnósticos de enfermagem apresentados a partir da sistematização da assistência de enfermagem implementada a um portador de leucemia linfoblástica Aguda. **Metodologia:** Trata-se de um relato de caso elaborado a partir de dados obtidos no prontuário do paciente hospitalizado em um hospital público de ensino em Fortaleza (CE). **Resultados:** Foram obtidos os seguintes diagnósticos de enfermagem: risco para infecção relacionado à imunossupressão e aos procedimentos invasivos; nutrição alterada: menor que as necessidades corporais relacionada a náuseas e vômitos secundários ao tratamento, evidenciado por peso corporal diminuído; conforto e lazer prejudicados, relacionado à hospitalização prolongada e quimioterapia demorada; padrão de sono prejudicado, relacionado à dificuldade de adormecer e à ansiedade; constipação relacionada a hábitos de evacuação irregulares, fissura retoanal e mudança recente de ambiente; distúrbio de autoimagem relacionado aos efeitos do tratamento antineoplásico evidenciado por perda de cabelo e emagrecimento. Para cada diagnóstico de enfermagem foram realizadas intervenções de enfermagem. **Conclusão:** A SAE é uma metodologia de trabalho que possibilita a organização, planejamento e avaliação do cuidado prestado ao paciente. Constitui-se uma ferramenta importante para o enfermeiro qualificar a assistência prestada, melhorando a comunicação entre a equipe de saúde, priorizando as necessidades do paciente e ainda, desenvolvendo ações de educação permanente com vistas ao cuidado embasado no conhecimento técnico-cientifico.

LINFOMA DE HODGKIN

393. TREATMENT RESULTS FOR HODGKIN LYMPHOMA IN BRAZIL: FIRST REPORT FROM THE BRAZILIAN PROSPECTIVE HODGKINS LYMPHOMA REGISTRY

Biasoli I[a], Castro N[b], Delamain M[c], Silveira T[d], Farley J[e], Simões BP[f], Solza C[g], Praxedes M[h], Baiocchi O[i], Gaiolla R[j], Franceschi F[k], Bonamin C[l], Boquimpani C[m], Clementino N[n], Perini G[o], Pagnano K[c], Steffenello G[p], Tabacof J[q], Colli GF[b], Soares A[g], Souza C[c], Milito C[a], Morais JC[a], Spector N[a]

[a] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[b] *Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brazil*
[c] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[d] *Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brazil*
[e] *Liga Norte Riograndense Contra o Câncer, Natal, RN, Brazil*
[f] *Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[g] *Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[h] *Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brazil*
[i] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[j] *Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brazil*
[k] *Fundação Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brazil*
[l] *Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil*
[m] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[n] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[o] *Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil*
[p] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil*
[q] *ESHO Empresa de Serviços Hospitalares, Centro Paulista de Oncologia (CPO), São Paulo, SP, Brazil*

Introduction: Data about Hodgkin Lymphoma (HL) in developing countries are scarce. In 2009, a prospective registry of HL was implemented in Brazil. **Methods:** Twenty institutions take part in the registry. Clinical, treatment, and outcome data were prospectively collected in a web-based platform, and are reported here for the first time. **Results:** 756 HL patients with diagnosis up to December 31, 2014 were identified. Twenty-one patients with nodular-predominant HL, 11 patients younger than 13 years, and 38 patients with HIV were excluded, with 686 patients available for this analysis. Median age was 30 years (13-90); 67 (10%) patients were older than 60. Females comprised 346 patients (50%). Median time from onset of symptoms to diagnosis was 6 (0-60) months. Forty-four (7%) patients had limited disease, 180 (26%) had intermediate disease, and 445 (65%) had advanced disease by GHSG criteria. Stage IVB was present in 26%, B symptoms in 69%, low albumin in 63%, and high-risk IPS score in 38%. Median time from diagnosis to initiation of treatment was 0.72 months (0-10.87 months). Median follow-up was 37 months (0.53-94) for all patients, and 40 months (4-94) for living patients. ABVD was the first-line treatment in 93% of patients. Twenty-one patients died during treatment. After completed treatment, the complete remission (CR) rate was 73%, unconfirmed CR was 12%, partial remission was 4%, stable disease was 2%, and progressive disease was 9%. Among those who received ABVD, the median number of cycles was four for limited and intermediate and six for advanced disease. Radiotherapy (RT) was used in 33% of advanced disease patients, 65% of intermediate disease patients, and 77% of limited disease patients. The median dose of RT was 36 Gy for limited disease, and 32 Gy for advanced disease. The median time from the end of chemotherapy to the beginning of RT was 1.7 months. The 3-year OS and 3-year PFS were 90% and 74%, respectively. The 3-year PFS in limited disease, intermediate disease, and advanced disease were 95%, 88%, and 66% ($p < 0.0001$), respectively. The 3-year OS for limited disease, intermediate disease, and advanced disease were 100%, 96%, and 86% ($p = 0.0001$), respectively. **Discussion and conclusion:** Advanced stage and poor risk patients predominated. Radiation doses used for localized disease appear higher than current recommendations. Outcomes for advanced disease appear to be 5-10% lower than in developed countries, in part due to very advanced disease at diagnosis, and due to an excess of deaths during treatment.

394. LOWER SES SOCIOECONOMIC STATUS IS ASSOCIATED WITH SHORTER SURVIVAL IN HL PATIENTS - AN ANALYSIS FROM THE BRAZILIAN HODGKIN LYMPHOMA REGISTRY

Biasoli I[a], Castro N[b], Delamain M[c], Silveira T[d], Farley J[e], Simões BP[f], Solza C[g], Praxedes M[h], Baiocchi O[i], Gaiolla R[j], Franceschi F[k], Bonamin C[l], Boquimpani C[m], Clementino N[n], Perini G[o], Pagnano K[c], Steffenello G[p], Tabacof J[q], Colli GF[b], Soares A[g], Souza C[c], Chiattone CS[d], Raggio R[r], Milito C[a], Morais JC[a], Spector N[a]

[a] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[b] *Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brazil*
[c] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

[d] *Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brazil*
[e] *Liga Norte Riograndense Contra o Câncer, Natal, RN, Brazil*
[f] *Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*
[g] *Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[h] *Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brazil*
[i] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[j] *Universidade Estadual Paulista (UNESP), São Paulo, SP, Brazil*
[k] *Fundação Amaral Carvalho, Jaú, SP, Brazil*
[l] *Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil*
[m] *Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[n] *Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brazil*
[o] *Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil*
[p] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brazil*
[q] *ESHO Empresa de Serviços Hospitalares, Centro Paulista de Oncologia (CPO), São Paulo, SP, Brazil*
[r] *Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*

Introduction: Socioeconomic status (SES) is a well-known determinant of outcomes in cancer. The authors have previously reported that Hodgkin's lymphoma (HL) patients with a lower SES had inferior survival in a different cohort from Rio de Janeiro. **Methods:** SES stratification was conducted using an asset/education-based household index, widely used in publicity and political polls in Brazil. **Results:** 624 classical HL patients with diagnosis until December 31 2014, ≥ 13 years old and HIV-, treated with ABVD, were analyzed. The median follow-up was 35.6 months for all patients; 67% (390/578) were classified as higher SES and 33% (188/578) as lower SES. The 3-y PFS in higher and lower SES were 78% and 64% ($p < 0.0001$), respectively. The 3-year OS in higher and lower SES were 94% and 82% ($p < 0.0001$), respectively. Lower SES patients were more likely to be ≥ 60 years (16% *vs.* 8%, $p = 0.003$), to have poor performance status (20% *vs.* 10%, $p = 0.001$) and high risk IPS (44% *vs.* 31%, $p = 0.004$), to present with advanced disease (71% *vs.* 58%, $p = 0.003$), and to have histopathology other than nodular sclerosis (31% *vs.* 19%, $p = 0.002$). Also, time to diagnosis > 4 months was more frequent in lower SES patients (69% *vs.* 53%, $p = 0.0001$). After adjustments for potential confounders (age, PS, advanced disease, IPS, histopathology, and time to diagnosis), lower SES remained associated with poorer survival (HR = 3.15 [1.8-5.2] for OS and HR = 1.67 [1.2-2.31] for PFS). Twenty-one patients died during treatment, accounting for a death rate of 7.5% and 1.3% for lower and higher SES ($p = 0.0001$). Infections and treatment toxicity accounted for 81% of deaths during treatment. No differences were found according to the distance and travel time from residence to hospital, or to availability of someone to transport patients to hospital in an emergency. Independent factors associated with death during treatment were: age ≥ 60 years, poor PS, advanced disease, lower SES, and low educational level. Deaths after the conclusion of treatment occurred in 48 patients, mostly due to progressive disease. However, the follow-up is still short for analysis of long-term outcomes. **Discussion and conclusions:** SES is an independent factor associated with shorter survival in Brazil. Along with age, advanced disease, and poor PS, SES and educational level allow the identification of vulnerable patients who might benefit from a program of intensive medical and social supervision, or from management modifications to reduce serious infections and drug toxicity during treatment.

395. ENCEFALITE LÍMBICA (SÍNDROME DE OFÉLIA) NA DOENÇA DE HODGKIN

Vargas A, Catelli DH, Molin CF, Freja AFG, Durigon G, Ludwig MV, Teixeira BB, Bosi GR, Pereira MP, Zaltron RF, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A encefalite límbica (EL) é um processo inflamatório imunomediado que afeta as estruturas do sistema límbico, causando disfunção comportamental associada a sintomas neurológicos. Quando em decorrência do linfoma de Hodgkin (LH), é considerada uma condição paraneoplásica e conhecida como síndrome de Ofélia. Esta foi descrita inicialmente por Carr em 1982 e, desde então, poucos casos têm sido relatados. A completa reversão do quadro após tratamento imunossupressor associado à manutenção da quimioterapia torna urgente o pronto reconhecimento desta síndrome. **Objetivo:** Descrever o caso de uma paciente de 21 anos que foi diagnosticada com síndrome de Ofélia e que respondeu ao tratamento com imunoglobulina e corticoide. **Relato de caso:** A.S, 21 anos, feminina, branca, teve diagnóstico de linfoma de Hodgkin, subtipo esclerose nodular, em janeiro de 2015, quando iniciou quimioterapia com ABVD. Previamente ao segundo ciclo, procurou atendimento por quadro de cefaleia associado à febre, confusão mental, crises de ausência e catatonia, além de sintomas psiquiátricos do tipo agitação e agressividade. Os sintomas tiveram início agudo, com períodos de amnésia, e se faziam presentes há 14 dias. Realizou tomografia de crânio, que não evidenciou alterações, e o exame do líquor, inocente exceto por discreta proteinorraquia. Não foi evidenciado acometimento viral ou bacteriano no soro e tampouco no líquor. Ainda assim, iniciou terapia empírica de amplo espectro para bactérias e vírus, além de anticonvulsivante. No sétimo dia de internação, mantinha quadro inalterado. Neste momento, realizou ressonância nuclear magnética, que demonstrou áreas de hipersinal acometendo especialmente as regiões mediais dos lobos temporais, de forma simétrica, sugestivas de EL. O eletroencefalograma revelou atividade de base marcadamente desorganizada, com predomínio de atividades lentas, difusas e irregulares, frequentes descargas focais de ondas agudas isoladas, ou repetitivas em ambas as regiões temporais. Frente a tais achados de imagem, considerou-se o diagnóstico de síndrome de Ofélia e, pela falta de resposta clínica, antibióticos, antiviral e o anticonvulsivante foram suspensos; instituiu-se terapia com imunoglobulina 1 g/kg/dia, associada a pulso de dexametasona. No 2º dia de imunoterapia houve resolução do quadro febril e das crises de ausência, bem como melhora neuropsíquica gradual; o tratamento quimioterápico foi retomado e a mesma recebeu alta para acompanhamento ambulatorial. Atualmente, apresenta-se com boa evolução clínica, neuropsíquica e oncológica. **Conclusão:** Síndromes paraneoplásicas são raras no contexto do LH. Os critérios neurológicos necessários para confirmar a presença de EL incluem início subagudo de convulsões, perda da memória de curto prazo, confusão e sintomas psiquiátricos somado a evidencia neurorradiológica de envolvimento límbico. Sabe-se que o anticorpo anti-mGluR5 pertence ao grupo de anticorpos contra antígenos da superfície neuronal e que na sua presença a morte neuronal é menos pronunciada e frequentemente passível de reversão após imunoterapia. Esta paciente apresentou critérios clínicos e radiológicos e respondeu favoravelmente à imunoterapia. A síndrome de Ofélia é rara e deve ser pensada frente a súbitas alterações neuropsíquicas; o tratamento precoce pode evitar sequelas graves, capazes de comprometer a qualidade de vida do paciente

396. CONCORDÂNCIA ENTRE O ACOMETIMENTO DA MEDULA ÓSSEA POR LINFOMA EVIDENCIADO NO PET-CT E NA BIÓPSIA DE MEDULA ÓSSEA

Molin CF[a], Catelli DH[a], Hoffmann DS[b], Pianta DB[a], Spessato BC[c], Ludwig MV[a], Vargas A[a], Durigon G[a], Silla LMR[a], Daudt LE[a]

[a] *Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil*
[b] *Universidade Estadual do Rio Grande do Sul (UERGS), Porto Alegre, RS, Brasil*
[c] *Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil*

A tomografia por emissão de pósitrons com captação de fluoro-2-deoxiglicose (PET-CT) é um teste funcional incorporado ao estadiamento inicial dos linfomas, conferindo auxílio prognóstico quando realizado durante e após o tratamento com químio ou radioterapia. O acometimento da medula óssea por linfoma ao diagnóstico indica um estágio avançado da doença, o que apresenta impacto na terapêutica e prognóstico da mesma. A alta sensibilidade do PET-CT para a detecção da presença de linfoma na medula óssea já está bem estabelecida para o linfoma de Hodgkin. Entretanto, as evidências para os linfomas não Hodgkin são menos claras. **Objetivo:** Comparar o acometimento da medula óssea evidenciado no PET-CT realizado no diagnóstico com o resultado da biópsia de medula óssea (BMO) quando realizada em pacientes portadores de linfoma de Hodgkin e não Hodgkin (LNH). **Materiais e métodos**: Foram avaliados pacientes procedentes do Hospital de Clínicas de Porto Alegre que realizaram PET-CT como parte da avaliação inicial de linfoma, no período entre 01 de julho de 2015 e 31 de maio de 2016. O estudo incluiu 41 pacientes (68,3% masculinos), de 16 a 91 anos de idade, com uma mediana de 58 anos. Destes, 17 (41,5%) apresentaram diagnóstico de linfoma de Hodgkin e 24 (58,5%) de LNH. Na população de pacientes com linfoma de Hodgkin, houve um predomínio do subtipo histológico esclerose nodular (47,1%) e uma distribuição equilibrada entre os estágios Ann Arbor II (29,4%), III (29,4%) e IV (35,3), sendo 11,8% dos pacientes portadores de

HIV. Seis (35,4%) apresentaram captação da medula óssea ao PET-CT. A BMO foi realizada em 9 pacientes (52,9%). Destes, houve discordância entre os achados de positividade na medula óssea em apenas um paciente, no qual houve captação pelo PET-CT com BMO negativa para linfoma. Em relação ao diagnóstico de LNH, houve predomínio do subtipo histológico difuso de grandes células B, com 13 pacientes (54,2%). Os demais encontrados foram: 3 pacientes com linfoma do manto, 3 plasmablástico (12,5% cada um dos subtipos), 2 com linfoma T (8,3%) e um paciente acometido pelos subtipos folicular, linfocítico e MALT (4,2% cada). Para a totalidade dos pacientes com LNH, o Ann Arbor encontrado foi: estágio I (1 paciente – 4,2% da amostra), II (8 – 33,3%), III (4 – 16,7%), IV (11 – 45,8%), sendo 20,8% dos pacientes acometidos por HIV, 4,2% por HCV e 12,5% por hepatite B. Foram encontrados 8 pacientes com captação na medula óssea. A BMO foi realizada em 14 pacientes (58,3%). Destes, também houve discordância entre os achados de positividade na medula óssea em apenas um paciente, no qual houve captação pelo PET-CT com BMO negativa para linfoma. **Conclusão:** Nossos achados corroboram os descritos na literatura, segundo os quais o PET-CT é um exame não invasivo e adequado para a detecção do acometimento da medula óssea por linfoma. A concordância entre os resultados obtidos foi encontrada nos pacientes acometidos por linfoma de Hodgkin, e também entre os pacientes com LNH.

397. LINFOMA DE HODGKIN NA GESTAÇÃO

Fernandes ALM[a], Diniz LFB[a], Silva MVM[b], Coelho DLLC[b], Silva SRGE[b], Silva AS[b]

[a] *Centro de Hematologia e Oncologia da Bahia (CEHON), Salvador, BA, Brasil*
[b] *Unimed Vale do São Francisco, Petrolina, PE, Brasil*

Introdução: Linfomas são a 4ª neoplasia mais comuns no curso de uma gestação, e sua ocorrência causa ansiedade para paciente, família e profissionais envolvidos. A depender da idade gestacional, se faz necessário a realização de interrupção da gestação pelo elevado risco de teratogenicidade. **Relato de caso:** Paciente feminina, 31 anos, primigesta, que veio em consulta na 10ª semana de gestação com relato de dor torácica e dispneia desde a 7ª semana de gestação, realizou raio X de tórax que mostrou alargamento de mediastino e tomografia de tórax que mostrou massa volumosa de 9,3 × 8,4 × 6,8 cm. Foi então solicitada biópsia da massa, conversado sobre a possibilidade de interromper a gestação conforme resultado do anatomopatológico. A paciente fez a biópsia na 10ª semana, conseguimos autorização judicial para interrupção (não tínhamos informações do AP e a paciente evoluía com piora clínica), na 11ª evoluiu com pneumotórax pós-biópsia com encarceramento pulmonar. A paciente mudou de opinião e decidiu não interromper a gestação. Foi optado por se fazer corticoide até a semana seguinte e, então, quimioterapia com COP na 12ª semana, pois o AP sugeria linfoma e ainda aguardávamos a imuno-histoquímica, que demorou por ser um possível linfoma *gray zone*, e então foi concluída na 14ª semana como infiltrado linfoide atípico CD30 positivo e, em comentários, se sugeria linfoma de Hodgkin clássico NOS. Foi iniciado ABVD na 15ª semana. Paciente com LH estágio IIXB, no 5º ciclo de QT, foi decidido pelo obstetra antecipar o parto devido crescimento intrauterino retardado. Parto sem intercorrencias, APGar de 9, não tendo sido necessário cuidados de UTI neonatal. Após o parto, evoluiu com linfonodomegalia cervical com edema local e dispneia, solicitado PET *scan*, mas, pela demora, foi iniciado ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposide). Após dois ICE o PET *scan* mostrava captação na base do pulmão esquerdo, mas a paciente evoluiu com melhora clínica significativa. Prosseguimos com mais 2 ciclos de quimioterapia e em seguida alta dose de quimioterapia seguido de resgate com TMO autólogo sem intercorrencias. Evolui estável no D+40 do TMO, com melhora clínica importante e aguardando radioterapia na área Bulky, com PET *scan* negativo. **Discussão:** O linfoma Hogdgkin é o tipo de linfoma mais frequente durante a gestação, possivelmente pela sua incidência coincidir com o período fértil. O tratamento é um desafio, mas o diagnóstico após o primeiro trimestre faz com que seja possivel se utilizar quimioterapia preconizada. Mesmo assim, existe o risco de parto prematuro, abortamento e CIUR. O presente caso tem apresentação clínica semelhante aos linfomas Hodgkin em não grávidas. Apesar da dificuldade no diagnóstico devido caracteristicas de *gray zone*, a paciente foi submetida ao tratamento como preconizado, evoluiu com progressão no pós-parto, não foi solicitado revisão do AP (pela possibilidade de ter outro diagnóstico inicial), devido a progressão rápida, e por estarmos a 500 km da capital mais próxima, e conseguir uma segunda opinião levaria tempo. Como o esquema de segunda linha, seguido de transplante autólogo de medula óssea seria o mesmo, independentemente de ser Hodgkin ou não Hodgkin, optamos por prosseguir com o tratamento. O sucesso em casos como esse dependem também da parceiria entre as diversas especialidades envolvidas, e o diálogo do hematologista com obstetra é extremamente importante.

398. AVALIAÇÃO DA PRESENÇA DE CD15 NÃO SIÁLICO E LMP1 NA SOBREVIDA DE PACIENTES COM LINFOMA DE HODGKIN

Silva GF, Barrese TZ, Paes RAP, Giordano AMG, Negreiros ES, Fisher T, Fortier SC, Rodrigues MA, Chiattone CS, Rocha TMBS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever a presença de CD15 não siálico e de LMP1 e correlacionar com a sobrevida de pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin. **Material e métodos:** Avaliadas biópsias de 301 pacientes da Santa Casa de São Paulo com diagnóstico de linfoma de Hodgkin entre maio de 1993 a setembro de 2015. Foram excluídos os que não realizaram imuno-histoquímica com pesquisa para CD15 e LMP1 e os que tinham dados incompletos. **Resultados e discussão:** Dos 92 pacientes avaliados, 53,3% eram do sexo masculino e 38% apresentava estágio IV ao diagnóstico com presença de sintomas B em 76,1%. Com relação aos IPS, este foi considerado avançado (> 3) ao diagnóstico em 35,9% dos casos. Apesar disso, a sobrevida global da amostra foi de 90%. Na literatura, a taxa de recaída e refratariedade dos pacientes que foram diagnosticados nos estágios iniciais é de 5% mas pode chegar a 35% naqueles que apresentam estágios avançados. Aqueles que não atingem remissão após a 1ª linha de tratamento têm redução de 18% da taxa de sobrevida em relação ao restante. Na avaliação de resposta após o término do tratamento com quimioterapia, 80,4% dos pacientes do presente estudo apresentaram resposta completa e apenas 8,7% foram refratários, o que justifica em parte a alta sobrevida global encontrada. No que tange ao perfil de imuno-histoquímica, é relatado que a expressão do CD 15 não siálico traz um prognóstico melhor aos pacientes, enquanto que a expressão do CD15 siálico é um fator independente de mau prognóstico. No nosso serviço, o CD15 utilizado para avaliação das biópsias é do tipo não siálico e foi positivo em 95,7% dos casos. Em relação à expressão de LMP1, os estudos são discordantes a respeito do impacto da presença ou ausência deste marcador no prognóstico dos pacientes com linfoma de Hodgkin. Na nossa amostra, ele foi positivo em 32,6% dos pacientes. A presença de CD15 ou LMP1 não apresentou diferença estatística na sobrevida global da amostra estudada. O linfoma de Hodgkin é uma neoplasia de adultos jovens, a mediana de idade encontrada foi 26,5 anos e tinham idade entre 15 e 73 anos. As células neoplásicas — células Reed-Sternberg — são escassas e estão presentes em um fundo inflamatório intenso. **Conclusão:** Neste pequena amostra, não foram encontrados diferenças na sobrevida dos pacientes com expressão de CD15 não siálico E LPM1.

399. LINFOMA DE HODGKIN COM ACOMETIMENTO PULMONAR SECUNDÁRIO: RELATO DE CASO

Santanna LP, Leite CA, Mafort TT, Pinto BM

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução e objetivo: O envolvimento linfomatoso pulmonar pode ser primário ou secundário. Os linfomas pulmonares primários são raros e, em geral, localizados em um pulmão e do tipo não Hodgkin. São tipicamente linfomas de células B de baixo grau que se originam do tecido linfoide associado à mucosa. O acometimento pulmonar secundário é mais frequente, particularmente na doença de Hodgkin, podendo ser bilateral e difuso e está quase sempre associado a linfonodomegalias mediastinais ou hilares. Neste trabalho, apresentamos um caso de linfoma de Hodgkin com infiltração de pulmão e discutimos dados epidemiológicos e métodos diagnósticos. **Métodos:** Revisão de prontuário com coleta de dados. **Relato de caso:** Homem, 23 anos, previamente hígido, começou a apresentar dispneia e febre em agosto de 2013. Radiografia de tórax evidenciou alargamento mediastinal, e tomografia computadorizada (TC) revelou volumosa formação expansiva em mediastino, medindo 13,2 × 9,4 × 13,7 cm, com efeito compressivo sobre estruturas adjacentes, sugestiva de conglomerado linfonodal, além de derrame pleural pequeno bilateral e derrame pericárdico moderado. Foi feita biópsia de linfonodo, cuja aná-

lise histopatológica foi compatível com linfoma de Hodgkin subtipo celularidade mista. Paciente foi classificado como estágio IV BX e submetido à quimioterapia (8 ciclos de ABVD) e radioterapia (20 sessões de 180 cGy sobre as cadeias linfáticas acometidas). TC pós-tratamento evidenciou massa linfonodal de 8 × 10 cm no mediastino e PET-Scan mostrou aumento do metabolismo com SUV de 8. Foi feita terapia de resgate (3 ciclos de ICE) com resposta parcial, seguida de transplante autólogo de medula óssea (BuMEL). Avaliação no D+100 de transplante com PET-TC revelou linfonodomegalias mediastinais com SUV variando entre 2,8 e 12, além de consolidação parenquimatosa com densidade de partes moles na região paramediastinal do pulmão direito com SUV máx de 20,4. Biópsia de pulmão por pleuroscopia revelou infiltração por linfoma, quando foi iniciada terapia com brentuximabe. Após a 1ª dose da medicação, paciente apresentava febre vespertina e tosse seca. TC de tórax e broncoscopia revelaram extensa caverna com acometimento quase completo do lobo superior direito, tendo aspecto macroscópico de infecção fúngica com preenchimento total da cavidade por tecido brancacento. Iniciou-se tratamento empírico com voriconazol; porém, o exame micológico direito e cultura para fungos do lavado brônquico foram negativos. Biópsia de brônquio mostrou infiltração de mucosa brônquica pelo linfoma. Paciente evoluiu com insuficiência respiratória e foi a óbito em março de 2016. **Discussão:** O achado de envolvimento do pulmão não é tão raro em necropsias de pacientes com linfoma, apesar de as radiografias de tórax serem normais na grande maioria dos casos. Quando há alteração, esta costuma ser inespecífica, devendo-se considerar infecções oportunistas e reações ao tratamento como diagnósticos diferenciais. À tomografia, os achados incluem massas ou consolidações, nódulos, opacidades em vidro fosco e espessamentos peribroncovascular ou septal. O padrão mais comum é a presença de nódulos ou massas. Cavitações são raras, ocorrendo em menos de 10% dos casos. **Conclusão:** Infiltração linfomatosa deve ser investigada em pacientes com manifestações pulmonares clínicas e/ou radiológicas.

400. LINFOMA DE HODGKIN EM PACIENTES IDOSOS: COORTE SANTA CASA MISERICÓRDIA SÃO PAULO

Rodrigues MA, Negreiros ES, Serafim KS, Silva GF, Franco BT, Martins RC, Fisher T, Fortier SC, Rocha TMBS, Chiattone CS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Analisar o perfil epidemiológico, características clínicas, tratamento e resposta, bem como a sobrevida, dos pacientes idosos (acima 60 anos) com linfoma de Hodgkin (LH). **Material e métodos:** Foram analisados os prontuários de 23 pacientes em acompanhamento no ambulatório de hematologia, diagnosticados entre 1/1997 e 7/2015. Foram excluídos do estudo aqueles que tiveram seguimento menor que um 1 e os que o diagnóstico histológico foi duvidoso. **Resultados e discussão:** Dos 23 pacientes analisados, a idade variava entre 60 e 101 anos. Dez pacientes (43%) possuíam estágio inicial (I/II) e 57% possuíam estágio avançado (III/IV). Em relação ao índice prognóstico, dos 13 pacientes com doença avançada, IPS foi maior ou igual a 3 em oito. Quanto ao tratamento realizado, 17 pacientes foram submetidos a ABVD (3 a 8 ciclos); 1 a Mopp-ABV; 2 a CHOP (2 e 3 ciclos); 1 apenas a corticoide e 2 apenas à radioterapia. Três foram submetidos à quimioterapia e radioterapia. Em relação à resposta apresentada, 10 apresentaram RC; 1 apresentou RP; 3 foram resistentes ou refratários; 7 não puderam ser analisados por falta de dados e 2 evoluíram a óbito antes. Houve recidiva em 6 pacientes, 10 evoluíram sem e 5 não foram analisados por falta de dados. Oito pacientes evoluíram a óbito. A mediana de sobrevida global foi de 158 meses e a média, de 130,8 meses. A sobrevida global em 3 anos foi de 62% e em 5 anos de 56%. LH é uma das neoplasias malignas com maior taxa de cura em adultos. Porém, as taxas de sobrevida em idosos (> 59 anos) são inferiores àquelas alcançadas nos mais jovens. As taxas de SLP em 5 anos ou taxa de ausência de falha terapêutica para idosos com LH variam de 30 a 40%. Com a taxa de sobrevida livre de doença em 5 anos variando entre 30 a 75%, enquanto nos pacientes com idade < 40 anos essa taxa é de 70 a 80%, com sobrevida global entre 80 a 90%. Estágio avançado e tratamento insuficiente (limitado pela toxicidade dos tratamentos padrões) podem comprometer a taxa de cura. Esquemas como BEACOPP são muito tóxicos para os idosos, assim como regimes como ABVD são pouco tolerados. **Conclusão:** As características desta pequena coorte de pacientes idosos foi semelhante à encontrada na literatura, com maioria dos pacientes com estágio avançado e SG de 56% em 5 anos (semelhante aos estudos que utilizaram majoritariamente ABVD, como a maioria dos pacientes desta coorte).

401. CRIOGLOBULINEMIA SECUNDÁRIA A MIELOMA MÚLTIPLO

Nicácio JM[a], Diniz LFB[a,b,c], Nogueira WKV[a], Rozendo BC[a], Carvalho TXM[c], Fernades ALM[b,c]

[a] *Hospital de Ensino Dr. Washington Antônio de Barros (EBSERH), Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*

[b] *Centro de Hematologia e Oncologia da Bahia (CEHON), Salvador, BA, Brasil*

[c] *Hospital Regional de Juazeiro (HRJ), Juazeiro, BA, Brasil*

Objetivo: Descrever uma apresentação atípica de mieloma múltiplo manifesto por necrose de extremidades secundária a crioglobulinemia. **Material e métodos:** Trata-se de um relato de caso com avaliação de prontuário e entrevista ao paciente. **Discussão:** Paciente, sexo feminino, 68 anos, regulada e admitida no Hospital Universitário Washington Antônio de Barros com história de parestesia, dor, cianose e necrose em extremidades dos quirodáctilos e pododáctilos há 30 dias da admissão. Apresentava pulsos periféricos presentes, cheios e simétricos, porém falanges distais mal perfundidas, frias, enegrecidas (necrosadas) e dolorosas, algumas mumificadas, e presença de úlceras com fundo purulento em 3º e 4º pododáctilos direitos. Não apresentava outros sinais de vasculite sistêmica primária ou secudária. Avaliação laboratorial inicial com anemia normocítica-normocrômica. Pesquisas de crioglobulina e de criofibrinogênio positivas. Eletroforese de proteínas evidenciou componente monoclonal em gamaglobulinas. Imunofixação com componente M IgG-Lambda. Cálcio normal. Função renal normal. Inventário ósseo não mostrou lesões líticas. Ao mielograma, concluiu-se medula óssea normocelular, com plasmocitose superior a 10% dos elementos nucleados, por vezes agrupados, confirmada por anatomopatológico. Iniciados antigoagulação plena com heparina de baixo peso molecular e tratamento específico com protocolo CyBorD. Após o 4º ciclo, a paciente encontra-se com estabilização das lesões necróticas, sem progressão da vasculite, eletroforese de proteínas normais e mantendo imunofixação positiva. No momento, aguarda avaliação do serviço de transplante de medula óssea. **Resultados:** Trata-se de um caso de mieloma múltiplo (plasmocitose, anemia, componente monoclonal) associado a crioglobulinemia mista grave com necrose de extremidades. **Conclusão:** O mieloma múltiplo corresponde a 10% das neoplasias hematológicas e normalmente manifesta-se com lesões líticas, anemia, hipercalcemia e/ou insuficiência renal associado a um componente monoclonal. Manifestações outras possíveis são hiperviscosidade, neuropatatia, tromboses e infecções. Vasculite secundária é manifestação rara e não bem definida como manifestação correlata ou coincidente. No caso relatado, observamos uma vasculite de pequenos vasos secundária a crioglobulina e criofibrinogênio com resposta favorável ao uso de bortezomibe associado a ciclofosfamida e dexametasona.

402. LINFOMA DE HODGKIN REFRATARIO E RECIDIVADOS: EXPERIÊNCIA DE UM CENTRO BRASILEIRO

Fisher T, Silva GF, Negreiros ES, Serafim KS, Franco BT, Fortier SC, Rocha TMBS, Chiattone CS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever a frequência de pacientes refratários ou recidivados após a primeira linha de tratamento de linfoma de Hodgkin (LH) e após o transplante autólogo (TMO-auto), bem como avaliar as características clinicoepidemiológicas e a sobrevida daqueles que recidivaram ou recaíram após TMO-auto. **Método:** Estudo retrospectivo realizado através da análise de prontuários, de pacientes com diagnóstico de LH em acompanhamento no ambulatório da ISCMSP. Avaliou-se a frequência de pacientes que não apresentaram resposta completa (RC) após a primeira linha de tratamento, assim como dos pacientes refratários ou recidivados após TMO-auto. **Resultados e discussão:** O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia potencialmente curável e, nos últimos anos, notáveis avanços no diagnóstico, estadiameto e tratamento vêm sendo observados. Entretanto, sabe-se que até 10% dos pacientes irão falhar em atingir resposta completa (RC) após a primeira terapia e 20 a 30% irão recair mesmo após uma RC inicial, necessitando, assim, de tratamento de resgate. Estes

dados estão de acordo com observado neste trabalho, em que 18% (55/300) dos pacientes da coorte foram refratários ou recidivados após a 1ª linha de tratamento. Sabe-se que apesar de o TMO–auto ser a terapia padrão-ouro para aqueles que não atingiram resposta, até 50% destes irão recair após, também de acordo com o encontrado no presente trabalho, em que dos 31 pacientes submetidos ao TMO, 48,3% recaíram ou foram refratários. As características clínicas dos pacientes refratários ou recidivados pós-TMO-auto foram: proporção entre homens e mulheres 1,1:1; mediana de idade de 34 anos; 27% apresentavam estágio I-II e 73% estágio III-IV; 80% dos pacientes descreviam sintomas B; 53% foram classificados como IPS 1-2 e 47% como IPS 3-5; 87% realizaram ABVD em 1ª linha enquanto que 13% realizaram BEACOPP escalonado e 60% destes realizaram até 2 linhas de tratamento após o TMO. Os esquemas de quimioterapia pós-TMO mais frequentes foram DHAP, vimblastina-dexametasona, GEMOX, brentuximab, nivolumab e everolimus A mediana de sobrevida dos pacientes que recidivaram após o TMO-auto foi de 15 meses, o que está de acordo com a literatura, em que os autores descrevem 12 a 24 meses. **Conclusão:** Neste trabalho observou-se que 18% dos pacientes foram refratários ou recidivados após a 1ª linha de tratamento e 48,3% recaíram ou foram refratários após terapia de resgate e TMO-auto. A mediana de sobrevida dos pacientes recidivados e refratários pós-TMO foi de 15 meses, com discreta melhora nos últimos anos.

403. IMPACT OF TREATMENT ON IMMUNE GENE EXPRESSION PROFILE IN PATIENTS WITH CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA

Silva PB[a], Real JM[a], Ferreira LRP[b], Esteves GH[c], Junior JG[a], Penna AMD[a], Cavalcante E[a], Brito FDN[a], Baiocchi OC[a]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Instituto do Coração (INCOR), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[c] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brazil*

Introduction: Although immunosuppression has long been recognized in classical Hodgkin lymphoma (cHL), the underlying basis for this lack of an effective immune response against tumor remains unclear. It's known that cytokines, T regulatory lymphocytes, and Th1 and Th2 cells are involved in immune escape mechanisms in tumor microenvironment. Recently, the authors showed increased frequencies levels of pro and anti-inflammatory cytokines, such as interleukins (IL)-6, IL-10, TNF-alpha, and sCD25 in cHL patients, and the impact of treatment on these cytokines. These cytokines participate in the Hodgkin and Reed-Sternberg (HRS) cells survival and immunological escape. **Objectives:** The study aimed to evaluate the immune gene expression profile in cHL patients at diagnosis and the impact of treatment on this profile. **Patient and methods:** This is an open multicenter study and, so far, this study included 51 patients consecutively from February 2011 to November 2013. Twenty consecutively diagnosed cHL patients, with whole blood RNA extracted at diagnosis and after treatment, were recruited for this study and prospectively evaluated. The general expression of 96 messenger RNAs present in the peripheral blood and involved in immune response was performed by a customized quantitative real-time PCR array (TaqMan® Low Density Array). The study also included seven healthy controls. The data was normalized with B2M mRNAs levels and relative gene expression was calculated by the 2^DDCt method, considering the Wilcoxon test and Benjamini-Hochberg adjustment to correct p-values. **Results:** From the 20 patients included for this study, 12 (60%) were male, five (31%) had Epstein Barr virus related cHL, 18 (90%) patients presented with B symptoms and 19 (95%) patients had advanced diseases at diagnosis (stage IIBX, III and IV). At diagnosis we observed that cHL patients presented higher expression of IL-10 (2.4 fold, p = 0.013) and decreased expression of CCL2 (-5 fold, p = 0.028), CD40 (-2 fold, p = 0.013) and HLA-DRA (-2 fold, p = 0.028) compared with healthy controls. On the other hand, after treatment, the mRNAs levels returned to normal and no immune-related gene studied was found in different amounts when compared to control subjects. Considering patients after treatment in comparison with cHL patients before treatment, important reduced expression of BCL2 (1.5 fold, p = 0.043), CCL2 (3.7 fold, p = 0.003); CCL22 (1.9 fold, p = 0.025); CCL5 (1.7 fold, p = 0.025), CD40 (2.2 fold, p = 0.007), CD80 (2 fold, p = 0.015), CSF2 (2.5 fold, p = 0.007), HLA-DRA (1.7 fold, p = 0.025), IL-2RA (1.7 fold, p = 0.025), IL-4 (2.5 fold, p = 0.007), IL-6 (3.7 fold, p = 0.007), LTA (1.7 fold, p = 0.038), RORC (1.6 fold, p = 0.025) was observed. **Conclusions:** In this study it was shown that, in comparison with healthy donors, cHL patients presented higher expression of inflammatory genes in circulation at diagnosis and no different amounts after treatment, suggesting that it returned to normal at this stage. Furthermore, the immune response is different in cHL patients at diagnosis and after treatment, and this reflected in 13 immune genes circulating in higher amounts at the time of diagnosis. Understanding cHL associated immunosuppression and the immune reconstitution after treatment maybe the key to develop new prognostic factors and treatment strategies.

404. ATENDIMENTO NUTRICIONAL DE PACIENTES COM DOENÇAS ONCO-HEMATOLÓGICAS EM ORGANIZAÇÃO SOCIAL NA CIDADE DE SÃO PAULO

Basualdo CRC, Maba AEB, Freitas RM, Nabarrete JM, Manzoli BS, Spexoto MCB, Pereira MA

Associação Brasileira de Leucemia e Linfoma (ABRALE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Avaliar o perfil nutricional dos pacientes atendidos na sede da organização social. **Materiais e métodos:** Foram analisados os dados antropométricos de peso, estatura, índice de massa corpórea (IMC), idade e gênero coletados nos atendimentos nutricionais no período de 2011 a 2015. Os dados de IMC foram analisados conforme classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2007 para adultos entre 18 e 59 anos, da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) para idosos acima de 60 anos e para faixa etária pediátrica a OMS 2006 e 2007. **Resultados:** Foram atendidos 66 pacientes, com média de idade de 45 anos, sendo, 3% pacientes pediátricos (n = 2), 74% adultos (n = 49) e 23% idosos (n = 15), com predominância do gênero feminino em 68% (n = 45). A doença predominante foi o grupo dos linfomas (contemplando linfoma Hodgkin, linfoma não Hodgkin e linfoma folicular) com 47% (n = 31), seguido de leucemia mieloide crônica 24% (n = 16). Com relação à classificação do estado nutricional, os pacientes pediátricos apresentaram-se 100% eutróficos. O público adulto foi classificado pelo IMC no qual 2,1% apresentaram magreza grau III, 4,2% magreza grau I, 33,3% estavam eutróficos, 33,3% com sobrepeso, 14,6% com obesidade grau I, 4,2% obesidade grau II e 8,3% com obesidade grau III. Com relação ao público idoso, 25% apresentaram baixo peso, 44% estavam eutróficos, 12,5% sobrepeso e 19% obesidade. Entre os pacientes atendidos no período, apenas 3% retornaram para um novo atendimento e foi considerado somente 1 atendimento. **Discussão:** O atendimento nutricional na organização social é oferecido mensalmente de forma gratuita aos pacientes cadastrados e realizado voluntariamente por nutricionistas membros do comitê científico. Um roteiro é aplicado, a fim de obter informações sobre a avaliação antropométrica, clínica e dietética do paciente. O estado nutricional mais prevalente foi eutrofia, o que caracteriza a procura da população por orientação de hábitos alimentares saudáveis e a carência desta por atendimento e/ou acompanhamento nutricional no serviço de origem. Outro dado relevante foi a procura maior deste serviço por mulheres, caracterizando uma maior preocupação por parte deste gênero com a saúde e bem-estar. **Conclusão:** O perfil dos pacientes atendidos nos demonstra a preocupação com alimentação durante o tratamento, sendo assim, o atendimento oferecido visa orientar hábitos saudáveis e maneiras de minimizar efeitos colaterais que possam atrapalhar a ingestão alimentar e alterar o estado nutricional.

405. FATORES DE PROGNÓSTICO DESFAVORÁVEL NO IDOSO COM LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO

Atanazio MJ, Velasques RD, Santos FM, Santos FO, Rocha V, Buccheri V

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: O linfoma de Hodgkin clássico (LHC) é uma neoplasia curável em mais de 80% dos casos em jovens, porém em apenas 60% dos idosos com 60 anos ou mais. A razão dessa diferença ainda não está totalmente elucidada na literatura. O objetivo deste estudo é avaliar os resultados do tratamento do LHC em idosos e os possíveis fatores de prognóstico desfavorável nesta população. **Materiais e métodos:** Foi realizado estudo retrospectivo em pacientes idosos (≥ 60 anos) com LHC tratados no Hospital das Clínicas/ Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, diagnosticados entre janeiro de 1993 e dezembro de 2014. Foram incluídos pacientes sem tratamento prévio e anatomopatológico confirmado de LHC. Foram con-

siderados critérios de exclusão: sorologia positiva para HIV; tipo histológico predominância linfocitária nodular; e idade < 60 anos. Os dados do estudo foram obtidos através de revisão de prontuários, exames laboratoriais, exames de imagem e contato telefônico com pacientes/ familiares. Para comparar os pacientes com e sem resposta completa (RC) à 1ª linha de tratamento utilizou-se o teste exato de Fisher e, quando a variável apresentava mais de duas categorias, empregou-se o teste qui-quadrado de Pearson. A análise de sobrevivência foi realizada pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre as curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLP) pelo teste *log-rank*. **Resultados:** Foram analisados 76 pacientes, sendo 47 (61%) do sexo masculino, 53 (69%) com idade menor de 70 anos, 59 (80%) com estágio clínico avançado. Mediana de idade 66 anos e número médio de comorbidades pré-tratamento 1,5/ paciente. Quimioterapia (QT) de 1ª linha com esquema ABVD foi realizada em 46 (63,9%) pacientes, MOPP/ABV em 4 (5,6%), C-MOPP em 11 (15,3%) e outros esquemas em 11 (15,3%). A mortalidade durante a quimioterapia foi de 21,6%. RC foi obtida em 60% (43/72) dos pacientes. Trombose (p = 0,006) e febre (p = 0,03) durante o tratamento e ECOG ≥ 2 (p = 0,03) tiveram associação estatisticamente significante com óbito, bem como o número total de toxicidades apresentadas por paciente (toxicidade MO, pulmonar, hepática, renal, neurológica etc.) (p = 0,001). Os pacientes muito idosos (≥ 70 anos) tiveram SG menor (p = 0,046). O tempo mediano de sobrevida foi de 58,4 meses. **Discussão:** Dados da literatura propõem para explicar pior desfecho dos pacientes idosos com LHC, entre outros, uma maior frequência de estágios avançados e maior número de comorbidades com consequente pior tolerância ao tratamento. Nosso estudo encontrou como fatores associados à mortalidade ECOG ≥ 2, febre, trombose e número total de toxicidades durante o tratamento corroborando esses dados e confirmou que pacientes com mais de 70 anos têm sobrevida menor. **Conclusão:** Considerando a alta mortalidade nos pacientes idosos com LHC relacionada a complicações durante o tratamento, novas estratégias devem ser estudadas, incluindo aplicação de escalas de funcionalidade para auxiliar na decisão terapêutica e possível mudança do tratamento, em particular com a inclusão de novas drogas, tais como conjugado droga-anticorpo específico para CD30 ou agentes anti-PD-1/PD-L1, com o intuito de diminuir a toxicidade e aumentar a eficácia pela adição de imunoterapia.

406. EPSTEIN-BARR VIRUS RELATED CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA REVEALS A PRO-INFLAMMATORY RNA EXPRESSION PROFILE AT DIAGNOSIS

Silva PB[a], Real JM[a], Ferreira LRP[b], Esteves GH[c], Junior JG[a], Penna AMD[a], Cavalcante E[a], Brito FDN[a], Baiocchi OC[a]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Instituto do Coração (INCOR), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*
[c] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brazil*

Introduction: Epstein-Barr virus (EBV) is associated with a variety of human diseases, including classical Hodgkin lymphoma. EBV recruits mainly cells with anti-inflammatory properties, providing an immunosuppressive environment and the immune escape of Reed-Sternberg (RS) cells. Studies have shown that EBV-related cHL is associated with increased gene expression of IL-6, IL-10, and CD25. However, the molecular mechanism by which EBV orchestrates the cytokines secretion profile that promotes microenvironment propitious to survival and growth to neoplastic RS cells remains unclear. **Objectives:** This study aimed to evaluate the immune gene expression profile and association in EBV-related cHL patients. **Material and methods:** This is an open multicenter study and, so far, 51 patients were included consecutively from February 2011 to November 2013. Twenty consecutively diagnosed cHL patients, with whole blood RNA extracted at diagnosis and after treatment (1 to 4 months), were recruited for this study and prospectively evaluated. The general expression of 96 messengers RNA present in the peripheral blood and involved in immune response was performed by a customized quantitative real-time PCR array (TaqMan® Low Density Array). The study also included seven healthy controls. The data was normalized with B2M mRNAs levels and relative gene expression was calculated by the 2^DDCt method, considering the Wilcoxon test and Benjamini-Hochberg adjustment to correct p-values. In this study, only cHL patients whose histology could be confirmed were studied. The EBV status was evaluated in paraffin-embedded tissue by immunohistochemical analysis. All patients were HIV negative and received ABVD chemotherapy protocol and radiotherapy if necessary. **Results:** From the 20 patients recruited for this study, 12 (60%) were male, 18 (90%) patients presented with B symptoms, and 19 (95%) patients had advanced diseases at diagnosis (stage IIBx, II, and IV). Interestingly, five (31%) had Epstein-Barr virus related cHL. The EBV infection was reflected in increased amounts of IL-2 (eight fold, p = 0.040), IL-23A (2.4 fold, p = 0.040) and IL-7 (3.4 fold, p = 0.053) mRNAs in blood circulation at the time of diagnosis. After treatment, no mRNA immune gene was differently expressed, suggesting that it returned to normal levels in both groups. No correlation with clinical and epidemiological features and EBV was found. **Conclusions:** The study demonstrated that EBV infection in patients with cHL is related with pro-inflammatory profile gene expression. Although IL-2 and IL-7 are related with a pro-inflammatory profile, these cytokines are co-stimulators of a standard immune suppression, as their receptors are markers of regulatory T cells (IL7-R= CD127 and IL-2Ra= CD25). IL-2/IL-2Ra and IL-7/ IL-7R constitute an additional signaling pathway between H-RS cells and their reactive cellular background, thereby affecting proliferation and survival of tumor cells, acting as a cofactor for Tregs expansion and EBV infection. Certainly, the present results need to be validated in larger cohorts. Nevertheless, given that the incidence of EBV-related cHL, disease presentation, and severity are different in developing countries than in developed ones, the importance of these results should not be overlooked.

407. CUSTO DIRETO DO TRATAMENTO AMBULATORIAL DE PRIMEIRA LINHA PARA LINFOMA DE HODGKIN NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Lobo TC, Melo NVM, Loggetto SR, Fedozzi F

Associação Brasileira de Leucemia e Linfoma (ABRALE), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Identificar os custos diretos do tratamento ambulatorial de primeira linha em relação a quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) para pacientes com linfoma de Hodgkin (LH) (C81), sob a perspectiva do pagador público, via Sistema Único de Saúde (SUS). Mostrar que o tratamento com QT e RT tem menor custo nos estágios iniciais. **Material e métodos:** Pesquisa quantitativa considerando um paciente adulto de 70 kg tratado no SUS. As informações financeiras provieram do SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS) e tabela CMED de preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas a preço fábrica (pf) e preço máximo de venda ao governo (pmvg) da ANVISA, utilizada para calcular a média de preço por miligrama (mg) dos fármacos utilizados na quimioterapia. Valores calculados sob a alíquota de ICMS de 18%. Para realização dos cálculos, utilizou-se a moeda brasileira (R$). **Resultados:** O custo médio para o tratamento ambulatorial de primeira linha em relação a QT e RT para pacientes com LH no estadiamento limitado favorável (4 ciclos ABVD + 2.000 cGy) correspondeu a R$ 8.510,06, o valor para o estadiamento limitado desfavorável (4 ciclos ABDV + 3.000 cGy) correspondeu a R$ 8.860,06, enquanto no estadiamento avançado (6 ciclos ABVD) o valor foi de R$ 11.655,09. Quanto aos diluentes (água destilada, água para injeção, soros), o custo não foi significativo para o resultado final. **Discussão:** A cura dos pacientes com LH em estágios iniciais é uma realidade, com sobrevida livre de progressão em 5 anos de 93% (Meyer et al., JCO 2005). Já para os casos mais avançados, cerca de 25% não atingem a remissão após o tratamento inicial, além de apresentar risco mais elevado de recidiva após o tratamento convencional (SBOC, 2011). Nos estágios avançados tratados com ABVD, 49% dos pacientes podem apresentar recidiva ou doença refratária em até 5 anos (Canellos et al. NEJM 1992), encarecendo o plano de tratamento. Na composição dos custos totais, os medicamentos quimioterápicos e procedimentos radioterápicos representam 90,4% e 9,6% respectivamente, mostrando a significância dos gastos com fármacos. Os custos crescentes relacionados à terapia antineoplásica têm se constituído em foco de atenção dos gestores dos sistemas de saúde público e privado, no sentido de encontrar alternativas a fim de reduzi-los. **Conclusão:** É importante apontar que a análise completa do custo de tratamento de um paciente com LH depende de probabilidades definidas pela história natural da doença. Neste estudo, os custos do tratamento de primeira linha para LH, considerando os procedimentos indicados pela literatura científica e prática do Colégio Brasileiro de Radiologia e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, mostraram-se elevados para o estadiamento avançado. Grande parte dos custos é decorrente de trata-

mentos de estágios mais avançados, tanto em 1ª linha quanto nas recidivas, que demandam maior quantidade de medicamentos. Nesses casos, o custo do tratamento de um paciente com doença avançada pode cobrir outros tratamentos de estadiamentos iniciais. Demonstra-se, portanto, que o diagnóstico precoce é importante tanto para salvar vidas quanto por questões financeiras.

408. CITOPENIAS AUTOIMUNES ASSOCIADAS A LINFOMA DE HODGKIN: RELATO DE CASO

Frezzato C, Trofo RPC, Martins GCA, Carvalheiro PC, Sandes AF

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia linfoproliferativa que acomete inicialmente os linfonodos e, se não for tratado, pode progredir para medula óssea, baço e fígado. A sobrevida livre de eventos é superior a 90% em vários países desenvolvidos. Este resultado é inferior no Brasil devido ao diagnóstico tardio com estadiamento avançado, a presença de sinais de acometimento sistêmico e o tipo histológico celularidade mista que são fatores que contribuem para evolução desfavorável. Conforme alguns autores, há aumento do risco para LH em paciente com antecedente de doenças autoimunes como artrite reumatoide, LES, sarcoidose e púrpura trombocitopênica imune. As anemias hemolíticas autoimunes são um grupo diverso de doenças que possuem em comum a presença de autoanticorpos antieritrocitários, o que resulta em destruição destas células e encurtamento do tempo que ficam na circulação sanguínea. A associação com linfomas não Hodgkin e LLC é bem conhecida, porém raramente aparece no contexto de LH. **Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo relatar um caso de citopenias autoimunes associadas a LH. **Resultado:** MCR, 49 anos, sexo masculino. Em 2007, apresentou petéquias e equimoses difusas. Ao hemograma, plaquetas: 6.000/mm^3. Descartadas outras hipóteses, foi feito diagnóstico de PTI e iniciou tratamento com prednisona 60 mg, com boa resposta. Em junho de 2010 foi diagnosticado LH predominância linfocitária, estadiamento IIA e iniciada quimioterapia com protocolo ABVD. Completou 6 ciclos e entrou em remissão até os dias atuais. Em agosto de 2015, deu entrada no pronto-socorro com anemia grave, Hb: 5,3 g/dL. Esfregaço de sangue periférico compatível com hemólise: alguns macrócitos, poiquilocitose acentuada, numerosos esferócitos, policromasia, pontilhado basofílico e corpúsculos de Howell-Jolly. Exames confirmaram tratar-se de AHAI: DHL = 1.415 U/L; bilirrubina indireta = 5,97 mg/dL; TAD poliespecífico (IgG + C3d) positivo (3+); IgG positivo (3+); e IgA positivo (2+). **Discussão:** Este relato apresenta paciente com citopenias autoimunes e LH. A associação de doenças autoimunes é bem estabelecida para LNH e LLC e há menos relatos na literatura sobre a associação com LH. Este caso é interessante pelo quadro de PTI anos antes do diagnóstico de LH e após o tratamento e remissão deste, o advento do quadro de AHAI. As doenças autoimunes foram debeladas com utilização de corticoterapia. **Conclusão:** O caso chamou atenção durante a rotina devido à alta complexidade e diversidade morfológica da série vermelha. Quanto à evolução clínica, foi iniciado tratamento imunossupressor (pulsoterapia) e hemoterápico. O paciente apresentou melhora gradual dos índices hematimétricos e recebeu alta hospitalar.

409. A IMPORTÂNCIA DO CÁLCULO DO VOLUME METABÓLICO TUMORAL (MTV) E DA GLICÓLISE TOTAL DAS LESÕES (TLG) NO ESTADIAMENTO INICIAL NO LINFOMA DE HODGKIN

Delamain MT, Camacho MF, Tardelli N, Brunuetto S, Takahashi ME, Mosci C, Pagnano KB, Oliveira GB, Amorim BJ, Souza TF, Souza CA, Ramos CD, Lorand-Metze I

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: A tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) é, atualmente, o exame de imagem mais importante no estadiamento e na avaliação de resposta ao tratamento no linfoma de Hodgkin (LH). A avidez de neoplasias por FDG-18F tende a ser proporcional à atividade metabólica da doença, e o parâmetro mais utilizado é o valor máximo de *standardized uptake value* (SUV). Recentemente, parâmetros como o volume metabólico tumoral (MTV) e a glicólise total das lesões (TLG) para avaliar massa tumoral total têm se mostrado promissores em tumores sólidos, mas há poucos estudos em LH. **Objetivos:** Avaliar a relação do MTV e do TLG com o estadiamento inicial de pacientes com LH e com os parâmetros laboratoriais do IPS. **Material e métodos:** Foram envolvidos pacientes de LH nos quais o PET/CT FDG-18F foi incluído no estadiamento inicial e no acompanhamento do tratamento. Foram calculados o MTV e o TLG de todas as lesões metabolicamente ativas utilizando a estação de processamento *Syngovia VA20A – MM Reading (Siemens)*. Os volumes (volumes de interesse ou VOIs) de cada lesão foram desenhados definindo-se sua margem (*threshold*) como 20% do SUV máximo de cada lesão. O MTV e o TLG total de cada paciente foram definidos como a soma dos valores obtidos para cada lesão. A seguir, todos os cálculos foram refeitos utilizando-se um *threshold* de 40% do SUV máximo de cada lesão. A correlação entre as variáveis estudadas foi analisada pelo teste de Spearman e a associação das variáveis clínicas e de imagem foi analisada por regressão múltipla. **Resultados:** Entre julho de 2013 e março de 2015 foram avaliados 27 pacientes de LH, sendo 12 do sexo masculino e 15 do sexo feminino. Idade mediana de 31 anos (20-71). Desses, 60% apresentaram estadiamento avançado (III/ IV). O IPS mediano foi de 2 (0-6) e 70% receberam ABVD como primeira linha e 48% radioterapia. Vinte e três pacientes (85%) tiveram remissão completa, 1 paciente apresentou progressão de doença e 1 foi primariamente resistente ao tratamento. Em relação aos parâmetros clínicos: 6 pacientes tiveram hemoglobina < 10 g/dL, 14 tiveram leucócitos > 10×10^9/L e 8 tiveram albumina sérica < 3,5 g/dL. VHS mediano = 71 mm (7-105). Os valores médios de MTV e TLG obtidos foram respectivamente 311 (17-2.086) e 1.544 (47-12.094) para *threshold* de 20% e 137 (4-974) e 807 (17-7.901) para *threshold* de 40%. O SUV máximo foi de 16,7 (7,5-32,3). Houve correlação entre o estágio clínico inicial com a hemoglobina (r = -0,35; p = 0,03), leucócitos (r = 0,34; p = 0,038), MTV 20% (r = 0,57; p < 0,0001), MTV 40% (r = 0,50; p = 0,003), TLG 20% (r = 0,499; p = 0,003) e TLG 40% (r = 0,44; p = 0,01). Não houve correlação significativa entre o estágio clínico inicial com VHS, albumina e SUV máximo. Na regressão múltipla, o estágio clínico foi melhor relacionado ao MTV 20% (p = 0,001). **Discussão:** Ao contrário do SUVmáx que avalia apenas o ponto de maior atividade metabólica, MTV e TLG dão uma medida global da extensão e atividade metabólica da doença e representam valores quantitativos promissores na avaliação LH. **Conclusão:** Considerando todas as variáveis clínicas analisadas e os valores obtidos pelo estudo do PET, identificamos que o estágio clínico inicial apresentou relação com o SUV máximo, MTV 20% e TLG 20%, e o parâmetro MTV 20% foi o mais significativo.

410. TOXICIDADE DO ABVD E DESFECHOS DO TRATAMENTO DO LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO EM PACIENTE COM HIV

Santos FM[a], Velasques RD[a], Santos FO[a], Brandão AAGS[a], Rocha V[b], Buccheri V[a]

[a] *Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução e objetivo: ABVD é o protocolo quimioterápico mais utilizado no tratamento do linfoma de Hodgkin clássico (LHC). A escolha por este esquema é pela alta eficácia e baixa toxicidade. Este estudo tem por objetivo verificar se a redução de doses ou atrasos no tratamento quimioterápico da população infectada pelo HIV e acometida por LHC resulta em menor taxa de resposta (TR) ou sobrevida livre de progressão de doença (SLP). **Materiais e métodos:** Entre setembro de 1992 e março de 2016, 49 pacientes infectados com HIV e diagnóstico recente de linfoma de Hodgkin clássico foram tratados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo. Destes, foram selecionados 39 que receberam o protocolo ABVD e tinham os dados disponíveis para análise. Foram avaliados mielotoxicidade, atrasos no tratamento, necessidade de ajuste de dose dos quimioterápicos, TR e SLP. Curvas de sobrevivência foram construídas com o método de Kaplan-Meier e comparadas com o teste *log-rank*. Análises univariadas de Cox foram conduzidas. *Hazard ratios* com IC 95% foram reportados. A análise estatística dos dados foi efetuada utilizando-se SAS 9.3. **Resultados e discussão:** A mediana de idade dos pacientes foi de 39,5 anos, 72% eram do sexo masculino e 69% com estágio avançado. Todos os pacientes receberam profilaxia primária com GCSF para neutropenia e 94% estavam em uso de antirretrovirais. Foi necessária interrupção do tratamento devido à toxicidade em 13% dos pacientes. 56% apresentaram complicação infecciosa e, destes, 38% necessitaram de internação e 9% evoluíram a óbito (5% de todos os pacientes estudados). 35% dos pacientes apresentaram complicação infecciosa mais de uma vez durante todo o tratamento. Houve atraso na quimioterapia em 71% dos pacientes por mielotoxicidade, complicação infecciosa e, menos frequente, por não aderência, sendo 30,5 a média

de dias de atraso durante todo o tratamento. Redução de dose de quimioterápico ocorreu em 33% dos pacientes por mielotoxicidade. Não houve significância estatística na análise univariada do estágio clínico, dias de atraso de quimioterapia e ajuste de dose de quimioterápicos com relação à TR e SLP. A taxa de resposta completa ao tratamento foi de 79%, sendo 100% no estágio precoce e 79% no estágio avançado. A SLP em 5 anos foi de 81% (IC: 67,5-96,1%) e, nos estágios avançados, de 74% (IC: 58,8-94,9%). **Conclusão:** Segundo relato da literatura, a neutropenia é um evento comum no tratamento com ABVD (10-66%), mas neutropenia febril, sepse ou óbito é menos frequente (0,44-8%). Neste estudo, nota-se que as complicações infecciosas são bastante relevantes e, às vezes, limitantes ao tratamento. Estudos prévios em pacientes não infectados pelo HIV e com LHC mostram que a utilização da dose total e sem atrasos de quimioterápicos resulta em ganho de SLP e sobrevida global (SG). Apesar do número pequeno de pacientes, com este estudo observa-se que, sendo a população estudada composta de 10 pacientes com IPS 1 e 2 e 29 pacientes com IPS ≥ 3, a SLP foi semelhante à descrita na literatura nos pacientes não HIV, mesmo com os atrasos e ajustes de doses necessários. Apesar da melhora na TR, SLP e SG nos pacientes com HIV após a utilização de terapia antirretroviral potente, a toxicidade ao tratamento quimioterápico do LHC ainda necessita de estratégias para ser minimizada.

411. VALIDAÇÃO E IMPACTO PROGNÓSTICO DO ESCORE DE DEAUVILLE PARA AVALIAÇÃO DE PET-CT ÍNTERIM DOS PACIENTES COM LINFOMA DE HODGKIN

Maciel RG, Rocha V, Buccheri V

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Validação do escore de Deauville para a interpretação do PET-CT ínterim nos pacientes com LH no ICESP. Avaliação do impacto prognóstico do PET-CT após 2o ciclo de quimioterapia nos pacientes com LH no ICESP. **Materiais e métodos**: Revisão de prontuários dos pacientes do ambulatório de linfoma de Hodgkin diagnosticados entre agosto de 2010 e novembro de 2013. Incluídos aqueles com *follow-up* de pelo menos 2 anos e com PET-CT após 2º ciclo de quimioterapia, sem mudança na conduta inicialmente proposta. Foi feita nova avaliação das imagens do PET-CT e calculado o escore de Deauville por 2 médicos nucleares cegos. Um painel de especialistas avaliou os resultados discrepantes. Foram excluídos os pacientes com perda de seguimento, PET-CT ínterim não disponível e os que faleceram durante a quimioterapia. **Resultados:** Foram incluídos 113 pacientes no presente estudo, sendo 46% do sexo feminino e 54% do sexo masculino. A amostra consistiu de 27% de pacientes com doença precoce e 73% com doença avançada. Os principais regimes quimioterápicos utilizados foram ABVD (84%), BEACOPP (13%), regimes mistos baseados em MOPP e ABVD (3%). A sobrevida livre de recidiva na amostra estudada foi de 80,5%. Não houve diferença entre as curvas de sobrevida para pacientes com doença precoce (80%) e avançada (80,7%). As curvas de sobrevida de ambos os examinadores demonstravam piores resultados para os pacientes com Deauville avançado. O tempo médio até a recidiva foi de 377,41 dias. O grau de concordância entre os examinadores foi calculado utilizando a estatística kappa, com obtenção de 0,744 (concordância moderada). Após revisão por painel de especialistas, todos os casos discordantes entre os examinadores obtiveram nota final. Estes valores foram utilizados para estimar a sobrevida entre os grupos PET-CT negativo (Deauville 1-3) e PET-CT positivo (Deauville 4-5) utilizando a nota final de Deauville. Houve diferença estatisticamente significativa entre as duas populações, com sobrevida livre de recidiva menor entre os pacientes com PET-CT negativo (88,3%) e PET-CT positivo (63,9%) (p = 0,002). A sensibilidade do escore de Deauville como teste para identificar pacientes sob risco de recidiva foi 59,1%, especificidade de 74,7% e acurácia de 71,68%. Os valores preditivos positivo e negativo foram de 36,1% e 88,3%, respectivamente. A razão de verossimilhança positiva foi de 2,336 e a negativa de 0,428, com mudança na probabilidade estimada entre 15-20% para ambos. **Conclusão:** O presente estudo teve como objetivo a validação do escore de Deauville para avaliação de pacientes com linfoma de Hogkin em tratamento ambulatorial no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). O escore é uma ferramenta capaz de identificar precocemente aqueles pacientes com risco de refratariedade e recidiva ao tratamento quimioterápico, sendo uma ferramenta de grande utilidade para intensificar o tratamento naqueles pacientes onde há expectativa de pior resposta. Após análise dos resultados, reafirmamos o valor do PET ínterim no tratamento do linfoma de Hodgkin. O escore de Deauville obteve uma sensibilidade de 59,1% e um valor preditivo positivo de 36,1%, ambos bem abaixo daqueles valores relatados em literatura (73% para ambos em Biggi et al.).

412. GENE NETWORKS AND CANONICAL PATHWAY ANALYSIS IN CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA PATIENTS

Silva PB[a], Real JM[a], Baiocchi OC[a], Esteves GH[b], Junior JG[a], Brito FN[a], Penna AMD[a], Cavalcante E[a], Ferreira LRP[c]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campina Grande, PB, Brazil*
[c] *Instituto do Coração (INCOR), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*

Introduction: Genetic alterations in NFkB pathway and the imbalance of T regulatory (Treg) and TH17 cells has been recognized as critical pathogenetic mechanism involved in immune escape and blockade of apoptosis in Reed-Sternberg cells. Evidence suggests that NFkB activation can promote lymphocyte proliferation and survival, and therapeutic inhibition of the NFkB pathway has been proposed. Recently, the authors showed an elevated level of circulating TH17 in cHL patients after therapy. TH17 exhibit effector functions in the immune system and tumor-infiltrating TH17 cells are associated with better prognosis. **Objectives:** This study aimed to evaluate the immune gene expression profile in cHL patients at diagnosis and after treatment, and evaluate pathways and gene interaction networks. **Methods:** Twenty consecutively diagnosed cHL patients, with whole blood RNA extracted at diagnosis and after treatment, were recruited for this study and prospectively evaluated. The general expression of 96 messengers RNAs present in the peripheral blood and involved in immune response was performed by a customized quantitative real-time PCR array (TaqMan® Low Density Array). The data was normalized with B2M mRNAs levels and relative gene expression was calculated by the 2ΔDCt method, considering the Wilcoxon test and Benjamini-Hochberg adjustment to correct p-values. The differentially expressed genes were used to conduct functional/pathway enrichment analysis and construct gene interaction networks. Functional annotation networks were generated using Ingenuity Pathway Analysis (IPA; Ingenuity Systems) software. **Results:** From the 20 patients included for this study, 12 (60%) were male, five (31%) had Epstein Barr virus related cHL, 18 (90%) patients presented with B symptoms, 19 (95%) patients had advanced diseases at diagnosis (stage IIBX, III, and IV), and 10% of patients relapsed. Paired samples were considered from 15 patients, before and after treatment. At diagnosis it was observed that cHL patients presented higher expression of CD274 (2 fold, p = 0.018), CD28 (1.5 fold, p = 0.041), CTLA-4 (1.5 fold, p = 0.004), FAS (1.4 fold, p = 0.041), ICOS (2.1 fold, p = 0.015), and IL-10 (2.7 fold, p = 0.002), and decreased expression of CCL2 (-2.7 fold, p = 0.026), CCL5 (-1.6 fold, p = 0.012), CD40 (-1.9 fold, p = 0.003), and CSF2 (-1.9 fold, p = 0.012). It was found that after treatment, patients displayed a specific gene expression profile related to the top five canonical pathways: "Differential regulation of cytokine production in Macrophages, T Helper cells, and Intestinal epithelial cells by IL-17A and IL-17F, "Communication between Innate and Adaptive Immune Cells", "T Helper Cell Differentiation", and "TREM1 signaling". The *in silico* analysis revealed that NFkB, a node whose signaling activation is predicted to be activated before treatment and inhibited afterwards. **Conclusions:** It was shown that at diagnosis, cHL patients presented an inflammatory gene expression profile in blood that changed after treatment to an effector/immunological one. NFkB is predicted to be activated before treatment and inhibited after ABVD chemotherapy and radiotherapy. This kind of systems biology approach helped to understand that cHL associated immunosuppression and the immune reconstitution after treatment may be the key to develop new prognostic factors and treatment strategies, as well as to identify druggable targets.

413. LONG-TERM RESULTS OF AUTOLOGOUS STEM CELL TRANSPLANTATION IN RELAPSED AND REFRACTORY PATIENTS WITH CLASSICAL HODGKIN LYMPHOMA AT HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FMUSP

Fatobene G, Linardi CCG, Targueta GMF, Santos FM, Velasques RD, Dulley F, Rocha V, Buccheri V

Disciplina de Hematologia e Medicina Transfusional, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil

Background: Despite the remarkable improvement in disease free survival (DFS) and overall survival (OS) seen in recent years, a substantial proportion of patients with classical Hodgkin lymphoma (CHL) either relapses or is primarily refractory to standard therapy. The primarily objective was to evaluate DFS and OS in this high-risk population at a large public cancer center in São Paulo, Brazil. **Methods:** The authors retrospectively analyzed 107 cases with relapsed or primarily refractory CHL who were treated with high dose chemotherapy (HDCT) followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) at this institution, from 1995 to 2015. **Results:** 52 patients (49%) relapsed at median time of 15.2 months, whereas 55 were primarily refractory. Most cases received induction with a modified regimen containing gemcitabine, ifosfamide, and vinorelbine (IGEV). After salvage therapy, disease status before HDCT was complete response (CR) in 65 patients (61%), partial response (PR) in 38 (35.5%), and stable disease (SD)/ unknown in four (4%). With a median follow-up of 6.7 years (95% CI, 4.76 – 7.22), DFS and OS at five years were 70% (95% CI 49.6-68.8%) and 74% (64.0-83.0%), respectively. CR and ≤ 2 therapy lines prior to ASCT were significantly associated with better five-year DFS and OS on univariate analysis. CR and ≤ 2 therapy lines remained significant for DFS on multivariate analysis, while relapse compared to refractory cases (and salvage treatment with modified IGEV were associated with better DFS at five years in univariate but not in multivariate analysis. Due to the results of univariate analysis and the low number of events, multivariate analysis for OS was not done. Transplant-related mortality (TRM) was 3% in the entire cohort. Only one case of secondary malignancy was noted. **Conclusions:** The present study confirms the efficacy of ASCT in the treatment of relapsed and refractory CHL, emulating the results found in the literature of developed countries. As other groups reported previously, better results were attained with minimal disease at transplantation, and in patients who responded well to the first salvage therapy. The authors' modified IGEV is also an effective regimen prior to ASCT. Novel salvage therapies are likely to further improve transplantation outcomes.

414. BRENTUXIMABE VEDOTIN NO TRATAMENTO DE LINFOMA DE HODGKIN AVANÇADO

Pimenta FCF[a,b], Caminha BL[a], Vieira GHNR[a], Neto JFB[a], Farias DN[a], Medeiros KMP[a], Pimenta MBF[c], Pimenta MBF[c], Teixeira DCQ[c], Alves SMES[c]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil*

Introdução: Ultimamente, percebemos boa aceitação do Brentuximabe Vedotin (BV) na prática clínica para casos específicos e, em importantes publicações de estudos atuais, ele tem demonstrado eficácia no tratamento de linfoma de Hodgkin refratário/ recidivado. Assim, relatamos a efetividade do BV em um paciente com linfoma de Hodgkin, estadiamento IVB, submetido a tratamento com 2 ciclos ABVD, seguido por BEACOPP e DHAP, 2 ciclos cada, com persistência da doença comprometendo a medula óssea. **Relato de caso:** Paciente masculino, 35 anos, saudável, sobrepeso, relatava progressivas adenomegalias em regiões cervical e axilar direita há 90 dias. Informava também perda ponderal de 20 kg nesse período. Procurou cirurgião, que realizou biópsia linfonodal cervical, recebendo diagnóstico de linfoma de Hodgkin esclerose nodular em novembro 2014. Na ocasião, foi estadiado como linfoma de Hodgkin estadiamento IVB bulky. Foi iniciado tratamento com quimioterapia ABVD, em 2 ciclos, e realizado PET SCAN de controle, que revelou persistência metabolismo glicolítico em várias adenomegalias e no mediastino. O paciente foi então submetido à quimioterapia BEACOPP, também em 2 ciclos, havendo regressão da doença com manutenção da captação apenas em medula óssea, posteriormente comprovada pela biópsia óssea (BMO). Foi então submetido à quimioterapia DHAP, novamente em 2 ciclos, havendo manutenção da infiltração em medula óssea. Optamos então pelo BV, obtendo-se BMO negativa já no 4º ciclo de tratamento. Seguimos na mesma terapia até o 8º ciclo, submetendo o paciente a TACE em janeiro de 2016, com resposta clínica exitosa. Durante o tratamento, o paciente revelou parestesias discretas em membros superiores e inferiores, sem outras manifestações. **Conclusão:** Podemos concluir que o BV demonstrou eficácia terapêutica para esse caso de doença refratária, tendo se revelado também de baixa toxicidade.

415. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL EM PORTADOR DE LINFOMA DE HODGKIN CLÁSSICO: RELATO DE CASO

Ferreira APS, Lage LAPC, Pereira J, Fonseca GSVC, Paiva TA, Rayol SAMMC, Teixeira LLC, Santos FFCD, Nogueira FM

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar tratamento bem-sucedido de insuficiência hepática aguda em paciente portador de linfoma de Hodgkin clássico e estabelecer os principais diagnósticos diferenciais de síndrome colestática em portadores de LH. **Material e métodos:** Relato de caso. **Resultados:** M.J.S, 53 anos, feminino, previamente hígida, em investigação de síndrome linfoproliferativa; há cerca de 2 meses apresentava febre vespertina diária, astenia, perda ponderal de 8 kg e linfonodomegalias cervicais. Evoluiu com anemia significativa (Hb: 6,1 g/dL), hipotensão, taquicardia e edema de membros inferiores bilateral. Ao exame físico: linfonodomegalia de 3 cm em região cervical direita, hepatoesplenomegalia e icterícia 1+/4+. Questionadas as hipóteses de síndrome de lise tumoral e foco infeccioso a/e, porém sem confirmação laboratorial. Ao PET-TC: linfadenomegalias, por vezes formando conglomerados, cervicais, torácicos e abdominopélvicos, baço e medula óssea, suspeitos para doença linfoproliferativa em atividade. Durante internação, evoluiu com anasarca e icterícia 3+/4+, piora das funções hepática e renal, hiperbilirrubinemia (BbT 14,5), alargamento do coagulograma, hipoalbuminemia, além de alteração do sensório com presença de *flapping*. Sorologias virais e avaliação síndrome hemofagocítica negativas. Biópsia de linfonodo cervical: CD20-, CD3-, CD15+, CD30+, PAX-5+, compatível com LH clássico. Iniciado dexametasona 40 mg por 4 dias, evoluindo com redução significativa da BbT (3,2) e normalização das disfunções orgânicas. Administração de ABVD sem ajuste de dose bem-sucedida e a paciente recebeu alta hospitalar com programação de continuidade de quimioterapia ambulatorialmente. **Discussão:** O envolvimento hepático em LH é descrito em 24% dos pacientes. Deve-se diferenciar a infiltração hepática da obstrução biliar extra-hepática, síndrome dos ductos biliares evanescentes (SDBE), hemólise, hepatites virais e toxicidade por droga. É necessária biópsia com imuno-histoquímica para o diagnóstico de infiltração, mas a obtenção de amostra ideal é difícil. A mortalidade por sepse e falência múltipla de órgãos é alta e a instituição precoce da quimioterapia permite a preservação da função hepática. A SDBE é um diagnóstico de exclusão e na biópsia evidencia-se perda dos ductos interlobulares em pelo menos 50% dos tratos portais avaliados. A mortalidade é alta e relacionada à falência hepática irreversível. A única possibilidade de recuperação da função hepática é a completa remissão do linfoma. O regime de tratamento ideal é incerto, uma vez que drogas preconizadas no tratamento do LH, adriamicina e vimblastina, devem ser ajustadas em casos com hiperbilirrubinemia, podendo impactar na resposta ao tratamento. A SH é caracterizada por febre e acometimento multiorgânico, inclusive sintomas neurológicos, alterações hepática e da hemostasia, incluindo-se dentre os diagnósticos diferenciais. **Conclusão:** Parte dos pacientes com LH apresenta alterações em função hepática clínica ou laboratorialmente, porém falência hepática como primeira manifestação clínica é rara. Deve-se tentar definir a causa, uma vez que o diagnóstico precoce é fundamental para o rápido início do tratamento. A pré-fase com dexametasona foi essencial para permitir a administração da quimioterapia sem ajuste de doses, não afetando a eficácia do tratamento.

416. LINFOMA DE HODGKIN: ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS PACIENTES ATENDIDOS EM AMBULATÓRIO ESPECIALIZADO NA REGIÃO DO GRANDE ABC PAULISTA

Rossi SB, Russo R, Luccas PVL, Silva ES, Luccas LA, Borducchi DM, Delgiglio A

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia rara de linfócitos B que afetou, aproximadamente, 9 mil pessoas e causou 1.100 mortes no ano de 2015 nos EUA. A doença normalmente acomete linfonodos, mas pode acometer também sítios extranodais como baço, fígado, pulmão e medula óssea. Aproximadamente um terço dos pacientes apresenta sintomas constitucionais que podem incluir perda ponderal, febre, sudorese noturna e prurido, por vezes intenso. Essa doença é uma neoplasia maligna agressiva que pode resultar em óbito mas que, a depender de suas características clínicas e laboratoriais e se devidamente diagnosticada e

tratada, objetiva-se a remissão completa da doença e cura. Na literatura há poucos dados sobre a epidemiologia brasileira da doença de Hodgkin e não foram encontrados dados epidemiológicos referentes à região do ABC Paulista, motivando, portanto, esse estudo. **Objetivo:** Avaliar a incidência de LH em um hospital terciário no ABC Paulista, de 2003 a 2015, assim como as características epidemiológicas da doença nessa população. **Resultados:** Foram diagnosticados 104 pacientes com LH no período, sendo 41% homens e 59% mulheres, com distribuição etária dos 16 aos 76 anos, com maior incidência na 3ª década de vida. Quanto ao tipo histológico, divide-se em 10% LH clássico sem subtipo definido, 65% esclerose nodular, 7% celularidade mista, 10% predomínio linfocitário, 4% depleção linfocitária e 4% não clássico rico em linfócitos. Aproximadamente 60% dos pacientes apresentavam estadiamento avançado ao diagnóstico, sendo 45,2% estágio IV, 15,4% estágio III, 35,5% estágio II e 3,9% estágio I. Sintomas B foram relatados por 59 pacientes(56%), e 40(38%) possuíam massa *bulky* ao diagnóstico. O escore de risco prognóstico IPS7 foi aplicado em 27 pacientes com o seguinte resultado: 8 (29,6%) pacientes baixo risco, 13 (48,1%) risco intermediário e 6 (22,2%) alto risco. Dos pacientes avaliados, apenas 52 apresentam pesquisa de sorologia para vírus Epstein-Barr (EBV). Desses, 22 apresentavam IgG positivo. A mortalidade foi de 10,5%, sendo 90% em até 5 anos do diagnóstico. **Discussão e conclusão:** Na nossa amostra, a distribuição dos sexos segue o perfil descrito na literatura. No entanto, a distribuição etária difere da incidência bimodal descrita, uma vez que possui o pico por volta dos 30 anos — porém, na faixa etária de 50 a 60 anos, apresenta pico de incidência bastante discreto, menor que o esperado. A população atendida em nosso serviço, em geral, possui dificuldade de acesso a serviços de saúde; assim sendo, acredita-se que os pacientes com maior idade podem não chegar ao serviço especializado a tempo de receberem tratamento. A distribuição dos tipos histológicos segue a da literatura, com maioria dos casos sendo do tipo esclerose nodular. Quanto à presença de sintomas B, a incidência foi maior que a descrita, provavelmente devido ao estágio mais avançado. Aproximadamente 50% dos pacientes que possuem pesquisa para EBV apresentavam IgG positivo, prevalência maior que o já relatado, dado que pode ser investigado posteriormente. A mortalidade em nosso serviço, de 10,5%, é semelhante à da população geral.

417. COMPARAÇÃO ENTRE OS ÍNDICES PROGNÓSTICOS IPS 3 E IPS 7 PARA LINFOMA DE HODGKIN

Luccas PV, Russo R, Rossi SB, Luccas LA, Borducchi DM, Giglio AD

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia rara de linfócitos B que afetou, aproximadamente, 9 mil pessoas, com 1.100 mortes no ano de 2015 nos EUA. Essa doença é uma neoplasia maligna agressiva que pode resultar em óbito mas que, a depender de suas características clínicas e laboratoriais e se for devidamente diagnosticada e tratada, objetiva-se a remissão completa da doença e a cura. Dados americanos revelam que 75% dos pacientes são curados da doença com a terapia padrão de primeira linha, mas que, se houver recaída primária ou progressão da doença, os resultados ainda são pobres. Atualmente, o prognóstico pode ser avaliado utilizando-se o IPS 7, índice mais utilizado no Brasil, que utiliza 7 parâmetros prognósticos independentes, sendo eles: sexo masculino; idade maior que 45 anos; estadiamento clínico IV, Hb < 10,5 g/dL; leucometria ≥ 15×10^9/L; linfócitos < $0,6\times10^9$/L ou < 8% da leucometria total e albumina < 4 g/dL. Desde a criação do índice, houve grande evolução no diagnóstico e tratamento das pessoas com LH. Observou-se, então, a possibilidade de simplificar essa avaliação prognóstica. Diefenbach et al. propuseram, então, um índice prognóstico mais simples, com apenas 3 parâmetros (idade, estadiamento e hemoglobina), com resultados ainda a serem avaliados, mas bastante promissores. **Objetivo:** Comparar a classificação prognóstica resultante do índice IPS-7 com o do IPS-3, proposto por Diefenbach et al. nos pacientes com LH avançado de um hospital terciário na região do ABC Paulista diagnosticados entre 2008 e 2015. **Resultados:** Estudamos 28 pacientes com diagnóstico de LH, estadiamentos III e IV. Com o índice IPS 7, o risco foi classificado como baixo em 8 pacientes, intermediário em 13 e alto em 6. Quando usado o índice baseado em 3 parâmetros, apenas 2 pacientes apresentaram-se como de baixo risco, 23 de risco intermediário e 2 de alto risco. **Discussão:** Em 60% dos casos, houve concordância entre os resultados dos 2 índices. Dos demais, 6 pacientes foram classificados como baixo risco pelo IPS 7 e intermediário pelo IPS 3. Outros 4 pacientes foram avaliados como de alto risco com o IPS 7 e intermediário pelo IPS 3. Nos 10 casos em que se observa discrepância, a avaliação pelo IPS 3 reclassificou pacientes antes definidos como baixo ou alto risco para o risco intermediário. Não houve pacientes com alto risco reavaliados como baixo risco nem o inverso. **Conclusão:** Como demonstrado por Diefenbach et al., o índice IPS 3, na maioria dos pacientes, é compatível com o IPS 7. Vale ressaltar que o IPS 3 permite classificar risco prognóstico de forma mais simples que o anteriormente descrito, simplificando o uso pelo médico assistente. Avaliaremos, posteriormente, sobrevida livre de progressão e sobrevida global nos pacientes do nosso serviço relacionando com os resultados dos dois índices.

LINFOMAS NÃO HODGKIN

418. LINFOMA BICLONAL DE CÉLULAS T MADURAS ASSOCIADO À PARACOCCIDIOIDOMICOSE PULMONAR: RELATO DE CASO

Santos-Pirath IM[a], Cardoso CC[a], Colombo MDHP[b], Siegel D[a], Luz MM[a], Kretzer SL[a], Scottini D[a], Hoffner GL[a], Moral JAGD[a], Santos-Silva MC[a]

[a] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil*

Objetivos: Os linfomas são neoplasias que se caracterizam pela expansão clonal de células de origem B, T ou NK em tecidos extramedulares. Segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde, a leucemia linfocítica de células T granulares grandes (LLTGG) e a síndrome de Sézary (SS) são subtipos raros de neoplasias de células linfoides maduras T que podem ser caracterizadas pela presença de células patológicas no sangue periférico (SP). Assim, o objetivo deste trabalho é relatar um caso no qual se observa a presença simultânea de LLTGG e SS em associação com paracoccidioidomicose pulmonar, além de demonstrar a importância dos exames laboratoriais para a realização diagnóstico. **Material e métodos:** Os dados clínicos foram coletados dos registros do prontuário do paciente e os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos no sistema de informação da Divisão de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e do Hemocentro de Santa Catarina (HEMOSC). **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 64 anos, agricultor, com histórico de hipertensão e amputação traumática da mão direita, deu entrada no hospital apresentando um quadro de pancreatite aguda sem indicação cirúrgica, lesões descamativas na pele com um ano de evolução e sepse grave causada pela bactéria *Klebsiella pneumoniae* produtora de β-lactamases de espectro estendido com foco pulmonar. Em amostra de SP foram observadas 787 células linfoides por mm^3 que apresentavam tamanho médio e núcleo cerebriforme. Dessa forma, foi realizada a imunofenotipagem por citometria de fluxo que demonstrou a presença de 10,4% de células linfoides T com fenótipo aberrante que foram divididas em duas populações. A primeira correspondia a 5,8% da celularidade total e era composta de células linfoides T maduras com fenótipo sugestivo de SS (CD3++, CD5++, CD4-/+ fraco (20%), CD28++, CD2-/+ fraco (30%); CD7, CD26, CD38, HLA-DR e CD8 negativos). A segunda compreendia 4,6% das células e apresentava fenótipo sugestivo de LLTGG [CD3+, CD8+, TCRαβ+, CD25+, CD45RA+, CD2+, CD26+, CD27-/+, CD7-/+ (20%) e CD5 negativo]. Para confirmação do diagnóstico, foi realizada a pesquisa do rearranjo do receptor de células T (TCR) por citometria de fluxo, que constatou a presença de células linfoides T CD4+ e T CD8+ com expansão clonal da região variável da cadeia beta (V-beta) 7.2 do TCR. Além disso, devido à persistência da lesão pulmonar após o tratamento com antibióticos, foi realizada a coleta de amostra de escarro para a avaliação da presença de fungos, que permitiu a identificação de *Paracoccidioides brasiliensis*. Diante disso, iniciou-se a terapia antifúngica que resultou na regressão da infecção e diminuição das populações linfoides clonais com melhora do quadro clínico. **Discussão:** Trata-se de um caso de linfoma biclonal de células T maduras (LLTGG e SS) associado à paracoccidioidomicose pulmonar, no qual a resposta eficaz ao tratamento com antifúngicos sugere a possibilidade de uma estimulação do sistema imune por antígenos do patógeno que contribuíram para o desenvolvimento da neoplasia linfoide. **Conclusão:** O caso relatado demonstra a importância da correlação de exames laboratoriais para o correto diagnóstico de neoplasias raras de linhagem T presentes no SP.

Além disso, confirma a necessidade de uma avaliação multidisciplinar que permita a realização de terapia específica.

419. ANÁLISE DO PERFIL E DAS CONDIÇÕES DAS AMOSTRAS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO RECEBIDAS NO LABORATÓRIO DE MARCADORES CELULARES DO CENTRO DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DE SANTA CATARINA (HEMOSC)

Heck NB, Dametto GC, Pirolli MM, Colombo MDHP

Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: O líquido cefalorraquidiano (LCR) de um indivíduo sadio pode conter de 50 a 70% de linfócitos e 30 a 50% de monócitos. Ocasionalmente, eosinófilos ou polimorfonucleares serão vistos. O encontro de outro tipo celular é indicativo de alguma situação atípica. O LCR tem um rápido efeito citotóxico nos leucócitos; por isso, para exames laboratoriais, as amostras devem ser processadas em até 1 hora para evitar que as células sofram deterioração. A citometria de fluxo (CF) permite que sejam investigados vários constituintes celulares simultaneamente e essa característica tem tornado-a a técnica de escolha para análises multiparamétricas de populações celulares. Neste contexto, a otimização do uso da citometria no diagnóstico e acompanhamento de doenças que acometem o sistema nervoso central (SNC) vem se destacando na prática clínica. **Objetivos** Avaliar o perfil e as condições das amostras de LCR recebidas no Laboratório de Marcadores Celulares do HEMOSC. **Materiais e métodos:** Os dados foram obtidos a partir de amostras de LCR recebidas pelo Laboratório de Marcadores Celulares do HEMOSC no intervalo de 6 meses no período de 1 de novembro de 2015 a 30 de abril de 2016. **Resultados:** Foi possível determinar a viabilidade de 94% das 67 amostras avaliadas. Destas, 19% apresentaram baixa viabilidade celular (menos que 75% de células viáveis). Observa-se que 58% das amostras provenientes do interior do estado de Santa Catarina são pouco viáveis, enquanto apenas 9% das amostras da grande Florianópolis apresentaram este problema. No total de amostras avaliadas, 2 laudos foram inconclusivos devido à baixa viabilidade, ambas recebidas após um longo tempo da coleta. Entre os pacientes com amostras pouco viáveis, 2 eram diagnosticados com linfoma de Burkitt e não se detectou infiltração no LCR. Um dos pacientes teve nova amostra enviada após 20 dias, com boa viabilidade e infiltração detectada. Somam-se amostras referentes a 40 pacientes e há um predomínio de investigações de linfoma não Hodgkin B (LNH-B) (53% das suspeitas) e leucemias agudas (23% das suspeitas). Desses pacientes, 5 revelaram em algum momento amostras infiltradas (3 por LNH-B e 2 por leucemias agudas). **Discussão:** Estudos recentes trazem a CF como uma alternativa mais sensível que a citologia convencional para a detecção de células neoplásicas no LCR. De acordo com a experiência do laboratório, alguns tipo celulares são mais suscetíveis de morte celular, incluindo a célula de Burkitt. Esta característica exige atenção às amostras com suspeita de infiltração por linfoma de Burkitt e agilidade na manipulação, pois as células da doença são rapidamente afetadas quando submetidas a situações adversas. A demanda da prática clínica e o impacto da fase pré-analítica, nos exames realizados em LCR tem levado ao uso de novas práticas que aprimoram o desempenho das análises feitas por CF. O uso de estabilizantes imediatamente após a coleta é uma solução com claras evidências de eficácia na manutenção da integridade da amostra. **Conclusão:** A CF demonstrou ser um excelente método para diagnóstico e acompanhamento de neoplasias que acometem o SNC. No entanto, é preciso adequar as coletas do LCR e inserir o uso dos estabilizantes na rotina para evitar resultados inconclusivos e possíveis recoletas de amostra.

420. LDGCB INTRAVASCULAR CD5+ DIAGNOSTICADO POR IMUNOFENOTIPAGEM E IMUNO-HISTOQUÍMICA: RELATO DE CASO

Cardoso CC[a], I-Ching L[a], Franco VKB[a], Fáveri A[b], Santos-Pirath IM[a], Auat M[a], Pires J[a], Lange BG[a], Santos-Silva MC[a]

[a] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Florianópolis, SC, Brasil*

Objetivos: O linfoma difuso de grandes células B intravascular (IVLDGCB) é um subtipo raro e agressivo de linfoma caracterizado pela expansão clonal de células linfoides B no lúmen dos vasos sanguíneos, particularmente capilares. Esse linfoma encontra-se frequentemente disseminado em sítios extranodais, como a medula óssea (MO). O IVLDGCB apresenta mau prognóstico, o qual pode ser associado ao atraso no diagnóstico, já que a neoplasia possui apresentação clínica heterogênea. Assim, o objetivo desse trabalho é relatar um caso de IVLDGCB CD5+ diagnosticado por imunofenotipagem por citometria de fluxo (IMF) e imuno-histoquímica (IHQ). **Material e métodos:** Os dados clínicos foram coletados de registros do prontuário e os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos na Divisão de Análises Clínicas e no Serviço Patologia de um hospital universitário. **Resultados:** Paciente do gênero masculino, 33 anos, HIV-soropositivo desde 2011 com abandono do tratamento há um ano, tabagista e ex-usuário de crack, procurou atendimento com dor abdominal, diarreia com sangue, tosse com expectoração escurecida, febre, sudorese e perda ponderal de 10 kg em um mês. A TC de tórax/abdome revelou linfonofomegalias e esplenomegalia. No hemograma de admissão, observou-se anemia, plaquetopenia e a presença de 4% de células grandes, com alta relação núcleo/citoplasma, citoplasma fortemente basofílico e núcleo com cromatina heterogênea. Assim, realizou-se punção aspirativa e biópsia de MO para a realização de IMF e IHQ. A IMF demonstrou a presença de 10,4% de células linfoides B (CD19+) maduras (CD20+, CD45++) grandes e com elevada complexidade interna, com expressão de CD5 (fenótipo aberrante), Bcl-2, CD79b, sIgM e CD22. Essas células apresentaram fenótipo sugestivo de LDGCB CD5+ ou linfoma de células do manto (LCM) e, dessa forma, sugeriu-se correlacionar com a IHQ. Os laudos dos exames histopatológico e IHQ relataram a presença de ectasia vascular proeminente, às custas de proliferação de células grandes atípicas (CD5+, CD20+) com núcleos grandes e nucléolo evidente. Dessa forma, o diagnóstico foi definido como IVLDGCB CD5+. Como tratamento, realizou-se citorredução com 20 mg de dexametasona, 2 ciclos de CHOP e quimioterapia intratecal (MADIT). No entanto, em seguida houve abandono de tratamento. Depois de 4 meses, o paciente deu entrada no hospital por queda do estado geral e foi a óbito após 6 dias. **Discussão:** Em um estudo publicado em 2007 que avaliou 96 casos de IVLDGCB, observou-se a expressão de CD5 em 38% dos casos, a qual foi associada a maior frequência de envolvimento da MO e de trombocitopenia. Além disso, outro estudo observou que os LDGCB CD5+ *de novo* podem representar um subtipo mais agressivo entre os LDGCB. No entanto, no estudo de 2007 não foram observadas diferenças na sobrevida dos pacientes com IVLDGCB CD5+ em relação aos que não expressaram esse marcador. No caso relatado, pode-se observar a agressividade da neoplasia; porém, o paciente apresentava diversas comorbidades, além do abandono do tratamento. **Conclusão:** O caso relatado demonstra a importância de exames laboratoriais como hemograma, IMF e IHQ no diagnóstico correto e ágil de neoplasias raras e agressivas. Além disso, confirma a necessidade de uma avaliação multidisciplinar para a avaliação prognóstica da neoplasia e para a decisão da conduta clínica adequada.

421. INVESTIGAÇÃO DO CD86 COMO MARCADOR IMUNOFENOTÍPICO PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS

Rudolf-Oliveira RCM[a], Auat M[a], Dametto GC[b], Pirolli MM[b], Colombo MDHP[b], Heck NB[b], Santos-Pirath IM[a], Cardoso CC[a], Silva JP[a], Santos-Silva MC[a]

[a] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil*

Introdução e objetivo: A classificação aceita para as neoplasias de células B maduras (NCBM) é a proposta pela Organização Mundial de Saúde em 2008, revisada em 2016, a qual divide essas neoplasias em mais de 30 subtipos. Apesar de a citometria de fluxo (CF) fornecer subsídios excelentes para o diagnóstico, existem algumas situações nas quais, devido à sobreposição fenotípica, o mesmo não pode ser concluído. Sendo assim, a investigação de novos marcadores imunofenotípicos se faz necessária para que o diagnóstico diferencial entre alguns subtipos de NCBM possa ser realizado. O objetivo deste estudo foi investigar a expressão do CD86 em células de NCBM como possível marcador para o diagnóstico diferencial entre essas neoplasias. **Casuística e métodos:** Para a avaliação por CF do CD86 PE foram avaliadas 51 amostras (medu-

la óssea, sangue periférico (SP), aspirados e biópsias) de pacientes adultos com NCBM referenciados ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e ao Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As células foram marcadas com o anti-CD86 (Exbio, CZ, clone BU63) e adquiridas no citômetro de fluxo BD FACS Canto II e a análise dos dados foi realizada utilizando o programa Infinicyt™ (versão 1.7, Cytognos). A comparação entre os subtipos de NCBM foi analisada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Mann-Whitney. Todos os testes foram aplicados considerando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). O grupo controle com células normais foi constituído por 10 amostras de SP. **Resultados e discussão:** O CD86, também denominado de B7.2, pertence à superfamília das imunoglobulinas e é normalmente expresso em células apresentadoras de antígenos. Nas células dendríticas não ativadas, o CD86 é expresso com baixa intensidade; está expresso constitutivamente em monócitos e também foi observada expressão de CD86 em células B do centro germinal e em células B maduras. No presente estudo, foi possível visualizar expressão do CD86 apenas nos monócitos e nos linfócitos B (fraca expressão) do SP dos indivíduos saudáveis. Ao realizar a análise da expressão do CD86 nas células dos pacientes com neoplasias B observou-se que as células patológicas dos pacientes com linfoma de Burkitt (LB), mieloma múltiplo (MM) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) expressaram CD86 e que as células do grupo linfoma da zona marginal esplênica (LZME) também expressaram; no entanto, com menor intensidade. Ao comparar as neoplasias entre si foi possível observar diferença entre as células B dos pacientes com LDGCB e dos pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC); entre as células dos pacientes com LDGCB e dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) e entre as células dos pacientes com LDGCB e os indivíduos saudáveis. **Conclusões**: Esses resultados mostram que o CD86 parece ser útil para o diagnóstico de NCBM, porém a investigação em mais amostras é necessária para maiores conclusões.

422. INVESTIGAÇÃO DO CD80 COMO MARCADOR IMUNOFENOTÍPICO PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS

Rudolf-Oliveira RCM[a], Auat M[a], Dametto GC[b], Pirolli MM[b], Colombo MDHP[b], Lange BG[a], Heck NB[b], Santos-Pirath IM[a], Cardoso CC[a], Santos-Silva MC[a]

[a] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil*

Introdução e objetivo: A classificação aceita para as neoplasias de células B maduras (NCBM) é a proposta pela Organização Mundial de Saúde em 2008, revisada em 2016, a qual divide essas neoplasias em mais de 30 subtipos. Apesar de a citometria de fluxo (CF) fornecer subsídios excelentes para o diagnóstico, existem algumas situações nas quais, devido à sobreposição fenotípica, o mesmo não pode ser concluído. Sendo assim, a investigação de novos marcadores imunofenotípicos se faz necessária para que o diagnóstico diferencial entre alguns subtipos de NCBM possa ser realizado. O objetivo deste estudo foi investigar a expressão do CD80 em células de NCBM como possível marcador para o diagnóstico diferencial entre essas neoplasias. **Casuística e métodos:** Para a avaliação por CF do CD80 foram analisadas 51 amostras [medula óssea, sangue periférico (SP), aspirados e biópsias] de pacientes adultos com NCBM referenciados ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e ao Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. As células foram marcadas com o anti-CD80 (APC-H7 BD Pharmingen, USA, clone L307.4) e adquiridas no citômetro de fluxo BD FACS Canto II e a análise dos dados foi realizada utilizando o programa Infinicyt™ (versão 1.7, Cytognos). A comparação entre os subtipos de NCBM foi analisada pelo teste de Kruskal-Wallis, seguido do pós-teste de Mann-Whitney. Todos os testes foram aplicados considerando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). O grupo controle com células normais foi constituído por 10 amostras de SP. **Resultados e discussão:** O CD80, também denominado de B7.1, pertence à superfamília das imunoglobulinas e é normalmente expresso em células apresentadoras de antígenos. Nas amostras controle de SP não foi observada expressão em nenhum tipo celular analisado [eosinófilos, neutrófilos, monócitos, linfócitos (T, B e NK) e basófilos]. Este fato já era esperado, visto que o CD80 apresenta-se positivo em monócitos ativados. No presente estudo observou-se uma positividade fraca e parcial nas células dos grupos: linfoma de células B com características intermediárias entre linfoma de células do manto (LCM) e linfoma da zona marginal esplênica (LZME); linfoma de células B inclassificável; e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB). Ao comparar as neoplasias entre si, foi possível observar diferença estatística entre as células B dos pacientes com LDGCB e dos pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC); e entre as células dos pacientes com LDGCB e os indivíduos saudáveis. Semelhantemente ao observado neste estudo, Dakappagari e colaboradores (2012) observaram a expressão do CD80 em células B patológicas em 97% dos casos de LF, em 91% dos casos de linfoma da zona marginal, em 90% dos casos de LDGCB, em 75% dos casos de LCM e em 43% dos casos de LLC/LLPC. **Conclusões:** Esses resultados mostram que o CD80 parece ser útil para o diagnóstico de NCBM, porém a investigação em mais amostras é necessária para maiores conclusões.

423. INVESTIGAÇÃO DO CD262 E DO CD264 COMO MARCADORES IMUNOFENOTÍPICOS PARA O DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS B MADURAS

Rudolf-Oliveira RCM[a], Auat M[a], Dametto GC[b], Pirolli MM[b], Colombo MDHP[b], Pilon R[a], Heck NB[b], Santos-Pirath IM[a], Cardoso CC[a], Santos-Silva MC[a]

[a] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil*

Introdução e objetivo: A classificação aceita para as neoplasias de células B maduras (NCBM) é a proposta pela Organização Mundial de Saúde em 2008, revisada em 2016, a qual divide essas neoplasias em mais de 30 subtipos. Apesar de a citometria de fluxo (CF) fornecer subsídios excelentes para o diagnóstico, existem algumas situações nas quais, devido à sobreposição fenotípica, o mesmo não pode ser concluído. Sendo assim, a investigação de novos marcadores imunofenotípicos se faz necessária para que o diagnóstico diferencial entre alguns subtipos de NCBM possa ser realizado. O objetivo deste estudo foi investigar a expressão do CD262 e do CD264 em células de NCBM como possível marcador para o diagnóstico diferencial entre essas neoplasias. **Casuística e métodos:** Para a avaliação por CF do CD262PE (Exbio, CZ, clone DR5-01-1) e do CD264 (Exbio, CZ, clone TRAIL-R4-01), foram analisadas 51 amostras [medula óssea, sangue periférico (SP), aspirados e biópsias) de pacientes adultos com NCBM referenciados ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina e ao Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina. A aquisição das amostras foi realizada no citômetro de fluxo BD FACS Canto II e a análise dos dados utilizando-se o programa Infinicyt™ (versão 1.7, Cytognos). A comparação entre os subtipos de NCBM foi analisada pelo teste de Kruskal-Wallis seguido do pós-teste de Mann-Whitney. Todos os testes foram aplicados considerando-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). O grupo controle com células normais foi constituído por dez amostras de SP. **Resultados e discussão:** O CD262 (DR5) é uma proteína transmembrana tipo 1 (TRAIL-R2) relacionada à indução da apoptose. Por outro lado, o CD264 (DcR2) também é uma proteína transmembrana (TRAIL-R4). No entanto, sua função está relacionada com a inibição da apoptose. A avaliação do CD262 nas amostras controle de SP no presente estudo, mostrou uma fraca intensidade de expressão nos monócitos e ausência de expressão nos eosinófilos, neutrófilos, linfócitos (T, B e NK) e basófilos. Com relação ao CD264, não foi observada expressão nem nas células dos indivíduos saudáveis e nem nas dos pacientes com neoplasias. Ao avaliar a expressão do CD262 nas amostras dos pacientes, as células patológicas dos pacientes com linfoma de Burkitt (LB) variaram de negativo a positivo; e as células dos pacientes com linfoma da zona marginal esplênica (LZME), linfoma folicular (LF), linfoma de células B inclassificável, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia linfocítica crônica (LLC) e linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) apresentaram fraca expressão. Semelhantemente ao observado no presente estudo, o estudo de Ramos-Medina (2011) avaliou a expressão de CD262 por imuno-histoquímica e observou positividade em 10 casos de LLC (n = 10), em 9 casos de LF (n = 10), em 8 casos de LB (n = 8) e em 9 casos de LDGCB (n = 10). Ao se comparar as neoplasias, observou-se diferença estatística entre as células dos pacientes com LDGCB e com LLC; e entre LDGCB e as células B dos indivíduos saudáveis. **Conclusões:** Esses resultados mostram que o CD264 não é expresso nas células de NCBM; no entanto, o CD262 parece ser útil para o diagnóstico de NCBM. A investigação em mais amostras é necessária para maiores conclusões.

424. SARCOMA DE CÉLULAS FOLICULARES DENDRÍTICAS EXTRANODAL: RELATO DE CASO

Russo FT

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As células dendríticas são fundamentais na apresentação de antígenos e regulação de reações do sistema imune. Nos linfonodos, elas podem ser de quatro tipos: folicular, interdigitante, de Langerhans e histiocítica/ fibroblástica. As neoplasias oriundas dessas células são muito raras e correspondem a menos de 1% de todas as neoplasias. O sarcoma de células foliculares dendríticas é uma neoplasia com características morfológicas e imunofenotípicas semelhantes àquelas das células foliculares dendríticas normais. A origem extranodal dessas neoplasias na região de amígdalas é extremamente rara. **Relato de caso:** JBS, masculino, 24 anos, relatava quadro de amigdalite de repetição há 7 meses, associada à secreção oral serossanguinolenta e emagrecimento. Negava febre e sudorese noturna. Ao exame físico, apresentava abaulamento da amídgala esquerda, com aumento da vascularização local e linfonodomegalia cervical bilateral inespecífica. A tomografia cervical confirmou os achados clínicos. Realizada amigdalectomia para estudo anatomopatológico, que revelou neoplasia imatura, pouco diferenciada de células epitelioides, de núcleos grandes, com cromatina aberta e nucléolos evidentes. O estudo imuno-histoquímico mostrou positividade para vimentina, CD21 e CD23 pelas células neoplásicas, concluindo por sarcoma de células foliculares dendríticas. Como o paciente apresentava doença localizada confirmada pelas tomografias de estadiamento, optou-se pelo seguimento ambulatorial após a excisão cirúrgica da lesão. **Discussão:** As células foliculares dendríticas, presentes em número escasso nos centros germinativos dos linfonodos, são células não fagocíticas e não linfoides do sistema imune necessárias para a apresentação de antígenos e regulação das reações nos centros germinativos dos linfonodos. O sarcoma de células foliculares dendríticas é uma neoplasia bastante infrequente que acomete principalmente indivíduos na faixa etária de 50 anos e tem incidência semelhante em homens e mulheres. Na maioria dos casos, a doença tem apresentação nodal localizada, mas pode ser extranodal ou disseminada. Os sítios extranodais mais acometidos são: tonsilas, baço, cavidade oral, trato gastrointestinal, fígado, pele e mama. A etiopatogenia do sarcoma de células foliculares dendríticas é pouco esclarecida, porém sabe-se que pode existir associação desta neoplasia com a doença de Castleman e o linfoma folicular. O diagnóstico desta neoplasia é um desafio para os patologistas. Histologicamente, a doença caracteriza-se por proliferação de células fusiformes. Podem ser encontradas ainda células grandes, bi ou multiucleadas, com pseudoinclusões intranucleares. O estudo imuno-histoquímico é positivo para CD21, CD23 e CD35, com expressão variável de CD68. A excisão cirúrgica é o tratamento habitual, uma vez que, nos pacientes com doença localizada, não foi visto benefício do tratamento adjuvante com radio ou quimioterapia. Recorrência local é comum (40% a 50% dos casos) e metástases ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes. Em casos de neoplasia avançada, o tratamento combinado com químio e radioterapia apresenta bons resultados. **Conclusão:** Sarcoma de células foliculares dendríticas é uma patologia rara, com amplo espectro de apresentação clínica e cujo diagnóstico é um desafio para os patologistas. Devido à sua baixa incidência, o tratamento padrão-ouro dessa neoplasia ainda não está bem estabelecido.

425. QUILOTÓRAX COMPLICADO EM PACIENTE COM LINFOMA DO MANTO: RELATO DE CASO

Molin CF, Catelli DH, Freja AFG, Durigon G, Ludwig MV, Vargas A, Teixeira BB, Bosi GR, Pereira MP, Zaltron RF, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: O quilotórax ocorre quando o fluido linfático, derivado do ducto torácico e suas tributárias, acumula no espaço pleural. Esta situação ocorre pelo rompimento ou interrupção do ducto. Os linfomas são uma das causas mais comuns de quilotórax não traumático. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com diagnóstico de linfoma do manto que evoluiu com quilotórax e complicações associadas. **Relato de caso:** EB, 66 anos, masculino, agricultor, tabagista ativo com carga tabágica 30 maços/ ano. Procurou a Emergência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre por dispneia progressiva, ortopneia e tosse com relato de perda ponderal de 20 kg nos últimos 6 meses. Realizada tomografia computadorizada (TC) de tórax, que evidenciou extensas linfonodomegalias coalescentes em cadeias cervicais, mediastinais e hilares (bulky mediastinal) com extenso derrame pleural à esquerda. Foi realizada drenagem de tórax de alivio, com características de exsudato, sem evidência de células neoplásicas na amostra. Realizada biópsia linfonodal que evidenciou linfoma do manto, estadiamento Ann Arbor IVb e MIPI alto risco. O paciente foi submetido ao primeiro ciclo do protocolo quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), sendo solicitado rituximabe. Evoluiu com melhora da dispneia, sem necessidade de oxigênio suplementar e recebeu alta hospitalar com retorno em 15 dias para realizar o C2 do protocolo. Após 12 dias em domicílio, o paciente retorna à Emergência com piora da dispneia e persistindo com ortopneia. O raio X de tórax evidenciou recidiva do derrame pleural à esquerda, sendo realizada toracocentese de alívio, que evidenciou líquido pleural de aspecto leitoso com LDH: 489; pH: 7,52; glicose: 169; e triglicerídeo: 1.289; compatível com derrame quiloso, características não evidenciadas na punção anterior. Foi colocado um dispositivo no espaço pleural para manter a descompressão, diminuindo o risco de complicações relacionadas com o edema pulmonar de reexpansão, e o paciente foi submetido ao C2 de quimioterapia. Evoluiu com redução do volume do quilotórax nos dias subsequentes. Solicitado acompanhamento nutricional e instalado suporte nutricional devido às perdas de lipídios e de vitaminas lipossolúveis. O paciente apresentou quadro de febre, com piora do padrão ventilatório, necessitando de suporte ventilatório devido a sepse de foco pulmonar, instabilidade hemodinâmica e disfunção orgânica generalizada que conduziu ao óbito. **Conclusão:** O quilotórax não traumático relaciona-se com doenças malignas, sendo o linfoma não Hodgkin seu principal representante. O melhor tratamento do quilotórax é a instituição da quimioterapia de forma precoce. Na literatura, há relatos de pacientes submetidos à radioterapia e a procedimentos cirúrgicos, com taxas de sucesso variáveis. A decisão da abordagem do quilotórax deve ser individualizada para cada paciente. Assim, o diagnóstico precoce ainda é o melhor parâmetro para desfechos favoráveis.

426. LINFOMA NÃO HODGKING INDOLENTE COM APRESENTAÇÃO INCOMUM AO HEMOGRAMA: RELATO DE CASO

Rangel LCC[a], Medeiros FR[a], Silva JBCB[b]

[a] *Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil*

[b] *Clínica Médica Medeiros, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: Linfoma não Hodgkin (LNH) é uma proliferação monoclonal das células linfoides que pode se apresentar de maneira agressiva ou indolente. Os indolentes (LNHi) correspondem a um terço de todos os casos de LNH. Esta apresentação tem disseminação lenta e, por isso, sua evolução clínica é insidiosa. Os casos são inicialmente assintomáticos, mas podem apresentar pequenos achados como linfadenopatia periférica. Logo, há dificuldade de diagnóstico precoce, sendo mais frequente a apresentação em fase avançada, podendo cursar com hepatomegalia, esplenomegalia ou infiltração de medula óssea. Sabe-se que citocinas que estimulam o crescimento neoplásico podem incrementar produção de algumas células de linhagens hematológicas no ambiente intramedular de modo reacional. **Objetivos:** Relatar caso clínico de LNHi assintomático com apresentação incomum ao hemograma. **Materiais e métodos**: Análise do prontuário da paciente e revisão bibliográfica. **Relato de caso:** MTRF, mulher, 69 anos, foi encaminhada, em junho de 2015, por outro serviço após alteração persistente do hemograma. Na primeira consulta, estava assintomática e negava sintomas de hiperviscosidade, sangramentos e sintomas B, enquanto o hemograma apresentava Hb: 12,3 g/dL; Ht: 39,3%; VCM: 89,9 FL; leucócitos: 9.170/uL; neutrófilos 6.052/uL; eosinófilos 183/uL; linfócitos: 2.017/uL; monócitos 825/uL; e plaquetas 520 mil/uL. O exame físico estava normal. Frente ao hemograma, foi optado por coleta de aspirado de medula óssea, sugestivo de síndrome linfoproliferativa B crônica e a imunofenotipagem concluiu se tratar de LNH de células B indolente. A pesquisa de cariótipo foi normal, sendo realizada biópsia de medula óssea com resultado de quadro morfológico e perfil imuno-histoquímico compatível com infiltração linfomatosa por LNH de baixo grau histológico de imunofenótipo B. A pesquisa de mutação do gene Jak-2 resultou negativa. A tomografia computadorizada de todo o corpo teve resultado normal e PET *scan* com pequena quantidade de células tumorais na medula óssea. Diante da clínica assintomática e exames

complementares, optou-se por realizar seguimento clínico expectante. **Discussão:** Pacientes com doença linfoproliferativa podem apresentar mais frequentemente alteração da série linfoide ao hemograma. No presente relato, observa-se que a única alteração é a plaquetose. Dessa forma, o esperado era uma doença mieloproliferativa, que não foi confirmada nos exames subsequentes. Durante a revisão da literatura, nota-se que, apesar de poucos trabalhos sobre o tema, foi observado que há plaquetose reacional em aproximadamente 15% dos pacientes com linfoma. Nos LNH a plaquetose costuma ser leve, como no caso apresentado, mas tem discreta predileção pelo sexo masculino, o que difere da paciente relatada. **Conclusão:** O aumento de plaquetas isoladamente não é um bom critério para distinção de doenças malignas.

427. LINFOMA DE ZONA MARGINAL ESPLÊNICO COM LINFÓCITOS VILOSOS: ANÁLISE MORFOLÓGICA E IMUNOFENOTÍPICA

Baldissera R[a], Mazotti F[a], Nielson JO[a], Grassato AR[a], Cardoso RB[b], Gigek TCO[b], Messias MBBF[a], Pellucio DCM[b]

[a] *Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil*
[b] *Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil*

Objetivo: O presente relato descreve um raro caso de linfoma de zona marginal (LZM) esplênico com linfócitos vilosos. Esses linfomas representam menos de 1% dos casos de linfomas não Hodgkin (LNH) do adulto. **Relato:** Paciente feminina, 65 anos, referia há 2 meses fraqueza, indisposição, dores pelo corpo e emagrecimento de 4 kg no período. Negava febre, sangramentos, alterações urinárias e/ou intestinais. Ex-tabagista há 10 anos. Negava outras comorbidades. Ao exame físico, apresentava-se em regular estado geral, afebril, mucosas descoradas +/++++, hidratada, anictérica, eupneica, consciente e orientada. Apresentava fígado a 2 cm rebordo costal direito (RCD) e baço palpável a 18 cm rebordo costal esquerdo (RCE). Ausência de adenomegalias e alterações no exame físico dos demais sistemas. O hemograma mostrava discreta anemia e importante leucocitose de (47.000/mm^3) com 77% de células atípicas de tamanho médio, citoplasma exibindo discreta basofilia, núcleo convoluto e alguns nuclélos. Raras células apresentavam vilos citoplasmáticos. Cariótipo e exames bioquímicos sem alterações. Biópsia de medula óssea (MO) apresentou infiltrações linfoides nodulares difusamente. O imunofenótipo mostrou células de tamanho pequeno a intermediário com normoexpressão do antígeno CD45, perfazendo 64,1% das células analisadas (marcadores positivos: CD19++, CD20++, Kappa+/++, FMC-7++, CD24++, CD22++, IgM++, IgD+, CD11c parcial, IgG+. Marcadores negativos: CD3, CD5, CD25, CD103, Lambda, CD23, CD38, ZAP-70, CD10 e cBcl2), demonstrando, portanto, tratar-se de doença linfoproliferativa de células B maduras-Linfoma de Zona Marginal esplênico. **Discussão e conclusões**: Os linfomas de zona marginal (LZM) originam-se de linfócitos B presentes em uma localização anatômica distinta, a zona marginal dos folículos linfoides secundários. Anatomicamente estão localizados no baço, linfonodos e outros órgãos não linfoides *(mucosa-associated lymphoid tissue – MALT)*. Dependendo do sítio de envolvimento, o *International Lymphoma Study Group* individualizou 3 subtipos distintos: (1) LZM extranodal do tipo MALT, (2) LZM esplênico (com ou sem linfócitos vilosos) e (3) LZM nodal. O LZM, subtipo esplênico com linfócitos vilosos, representa menos de 1% dos LNH do adulto com mediana de idade 70 anos e está agrupado com o subtipo nodal nos LZM não MALT dos linfomas de células B maduras. A patogenia pode estar relacionada à estimulação antigênica crônica e sua principal característica é a esplenomegalia com envolvimento do sangue periférico e MO. Paciente foi submetida à esplenectomia devido a ausência de marcadores prognósticos negativos, com remissão completa do quadro.

428. PROFILAXIA PARA INFILTRAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL, EM PACIENTES COM LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Zing NPC[a], Fischer TRC[a], Silva MM[b], Vicente AA[b], Fortier SC[b], Rocha TMS[b], Chiattone CS[a]

[a] *Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivos: Descrever as profilaxias para o sistema nervoso central (SNC) em pacientes com linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), discutindo os eventos adversos, benefícios, e grupos com maior indicação. **Métodos:** Realizou-se uma revisão sistemática da literatura através de pesquisa nas bases de dados acerca da profilaxia para SNC. Os estudos elegíveis, publicados em língua inglesa, incluíam apenas adultos com diagnóstico de LDGCB. Outras variáveis analisadas foram os esquemas profiláticos utilizados, efeitos adversos e característica dos pacientes. Excluiu-se os com HIV positivo, outros subtipos de linfoma e os com infiltração ao diagnóstico. **Resultados:** Através da pesquisa, obteve-se 380 artigos, sendo 166 no PunMed e 214 do Copus. Destes, 128 pertenciam a ambas plataformas. Após os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 28 estudos, entre 1991 e 201, totalizando 8.651 participantes, com mediana de idade entre 17 a 71 anos. A maioria dos estudos (15) incluiu participantes independentemente da localização inicial da doença; entretanto, dentre os com localização específica, os sobre linfoma primário de testículo (7) foram os mais prevalentes. No que tange ao tratamento sistêmico, o CHOP e RCHOP foram mais utilizados. Ressalta-se que 47% dos pacientes não foram submetidos ao anticorpo monoclonal, justificado pela inclusão de estudos na era pré-rituximabe. Os grupos descritos com maior benefício foram os com comprometimento de testículo e mama, infiltração de medula óssea, principalmente associada a DHL elevado, e aqueles com doença de alto grau. Na era pós-rituximabe evidencia-se uma menor taxa de infiltração, provavelmente relacionada a melhor controle sistêmico da doença. Dentre as propostas para profilaxia do SNC, a droga mais utilizada foi o metotrexate (MTX) combinado ou não com citarabina e corticoide; as vias mais frequentes foram a intratecal (20 artigos) e a intravenosa (7 artigos), e apenas um artigos descreveu o uso de radioterapia. A possibilidade de combinação também foi relatada (5 artigos). Destaca-se, ainda, uma não uniformidade entre os esquemas. Comparando-os, verifica-se que a via intratecal é considerada de fácil administração e com baixo risco de complicação, porém não previne a infiltração em parênquima. Já a profilaxia sistêmica com MTX parece ser mais eficaz contra a disseminação parenquimatosa e apresenta as menores taxas de infiltração. Também é importante ressaltar sua maior toxicidade, não devendo ser proposta a todos os pacientes, especialmente os idosos. **Conclusões:** Observou-se uma menor tendência a recidiva de SNC nos grupos submetidos à profilaxia. Entretanto, permanecem as controvérsias existentes em relação à indicação, combinações terapêuticas, doses e vias de administração. Verifica-se uma discreta vantagem para o uso de MTX intravenoso. Sendo assim, é fundamental considerar aspectos clínicos individuais e institucionais para escolher a melhor opção.

429. LINFOMA DE CALOTA CRANIANA: UMA RARA APRESENTAÇÃO DE LINFOMA NÃO HODGKIN PRIMÁRIO DE OSSO

Baldissera R[a], Mazotti F[a], Nielson JO[a], Grassato AR[a], Cardoso RB[b], Gigek TCO[b], Messias MBBF[a], Pellucio DCM[b]

[a] *Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil*
[b] *Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil*

Objetivo: Descrever um caso raro de linfoma não Hodgkin (LNH) primário de osso de histologia agressiva, que representa menos de 1% do total dos linfomas, sendo a apresentação na calota craniana e couro cabeludo extremamente rara. **Relato de caso:** Paciente masculino, 56 anos, referia aparecimento de lesão no couro cabeludo há 9 meses. Em seu primeiro atendimento, foi evidenciada massa tumoral em região parieto-occipital de 27 cm, elevada, não dolorosa. Negava febre, emagrecimento, fraqueza, dor local ou qualquer sintoma neurológico. Ex-tabagista há 10 anos. Negava outras comorbidades. Ao exame físico, apresentava-se em bom estado geral, afebril, mucosas coradas, hidratado, anictérico, eupneico, consciente e orientado. Não detectado adenomegalias e ou visceromegalias. Restante do exame físico sem alterações. Sorologias, hemograma, DHL, Cálcio, eletroforese de proteínas, provas de atividade inflamatória e transaminases eram todos normais. A dosagem de B2-microglobulina estava 3 vezes acima do valor da normalidade. Tomografias computadorizadas de tórax e abdome sem alterações. Ressonância magnética de crânio evidenciou volumosa lesão expansiva sólida acometendo a calota óssea em região parietal esquerda, com perda de definição/erosão das tábuas interna e externa com extensão subgaleal e intracraniana, medindo 12,8 cm. Tal lesão promovia moderada compressão em lobo parietal esquerdo, com discreto desvio de linha média, porém sem alteração de sinal em parênquima encefálico. Sistema ventricular de dimensões normais, notando-se discreta compressão do ventrículo lateral esquerdo. Realizada exerese e biópsia da lesão com o diagnóstico de linfoma difuso

de grandes células (LDGC). Imuno-histoquímica realizada identificou subtipo B, fenótipo não centro germinativo (CD10-, Bcl-6 e MUM-1 negativos), com alta atividade proliferativa (Ki-67 cerca de 95%) e BCL-2 positivo. Não havia infiltração de medula óssea. Paciente foi tratado com radioterapia local e protocolo CHOP por 8 ciclos, com remissão completa da lesão. Após 8 meses, houve recidiva de doença, sendo reiniciado quimioterapia com protocolo de resgate ESHAP. Houve importante toxicidade hematológica e o paciente foi a óbito devido a neutropenia febril e sépsis. **Discussão e conclusões:** Os LNH representam somente 3% a 4% de todas as neoplasias na população. O linfoma primário de osso (LPO) é muito incomum, acometendo 7% de todos linfomas ósseos e menos que 1% de todos os LNH, e a maioria envolve a pélvis. A apresentação em calota craniana é raramente relatada. Os critérios diagnósticos de LPO são foco primário em osso único, histologia diagnóstica positiva e metástase apenas regional por contiguidade. As manifestações mais comuns de linfoma de calota craniana e couro cabeludo são dores locais, cefaleia e sintomas neurológicos focais, podendo mimetizar osteomielite, plasmocitoma e câncer metastático. Durante o estágio precoce, acomete minimamente o osso, expandindo-se com completa destruição óssea, como no caso do nosso paciente, acometendo a dura-máter com compressão cerebral. O diagnóstico precoce é importante, bem como a rápida instituição do tratamento para conter a progressão da doença, que é feito à base de quimioterapia e radioterapia. É importante manter o acompanhamento destes pacientes durante o tratamento e o seguimento para a detecção de recidivas precoces deste tipo de LNH.

430. LINFOMA NÃO HODGKIN: UMA EVIDÊNCIA DO NÚMERO DE ÓBITOS NA REGIÃO NORTE DO BRASIL

Melo RACB[a], Júnior GDSS[a], Miranda GCBM[b], Magno IMN[a]

[a] *Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*

Objetivos: Os linfomas não Hodgkin (LNH) são neoplasias hematológicas que podem apresentar padrão histológico e comportamento clínico diferenciado e não possuem a análise histopatológica as células de Reed-Sternberg e as células de Hodgkin. O número de óbitos por LNH vem reduzindo nos países desenvolvidos; no entanto, no Brasil, identifica-se um crescimento acentuado. Tal entidade nosológica corresponde a mais de 70% dos linfomas e se apresenta em um grupo com mais de 30 diferentes, acometendo todas as faixas etárias, sendo mais incidentes em idosos. O objetivo deste estudo foi analisar o número absoluto de óbitos em indivíduos com idade igual ou superior a 1 ano, em ambos os sexos, de qualquer etnia, internados em hospitais do SUS na região Norte, no período de 2010 a 2015, cuja *causa mortis* foi atribuída ao LNH. **Material e método:** Realizou-se um estudo descritivo em pacientes internados em hospitais públicos localizados na região Norte do país e que foram a óbito em consequência de LNH, no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015. O principal critério de inclusão foi idade igual ou superior a 1 ano de vida. Os dados foram coletados por meio de consulta às bases de dados disponibilizados pelo DATASUS, no endereço eletrônico datasus.gov.br, acessado em 5/7/2016. Por se tratar de um banco de domínio público, não foi necessário submeter o projeto ao CEP. **Resultados:** No período estudado, foi constatado um total de 304 óbitos em decorrência de LNH, sendo estes mais frequentes entre as 5ª e 6ª décadas de vida. Nesse contexto, a relação masculino-feminino foi, aproximadamente, 2:1. Constata-se, ainda, um aumento maior que 120% no período de 2010-2011 e, posteriormente, uma tendência de estabilidade nos anos subsequentes. Nota-se, também, uma predominância do total de óbitos no estado do Pará (38,1%), seguido de Amazonas (25%) e Tocantins (19,4%). **Discussão:** Constatou-se que na região Norte do Brasil houve aumento progressivo no registro de morte por LNH. Dados similares foram relatados em estudos realizados em outras regiões do país. O referido aumento dos óbitos em países emergentes, como o Brasil, pode estar relacionado com as precárias condições socioeconômicas e tecnológicas, o que dificulta um diagnóstico precoce e um tratamento eficaz. Os estados do Pará e Amazonas foram os que apresentaram maior número de incidência com consequentes óbitos por LNH. A provável causa para esse achado é que nesses estados há uma melhor tecnologia de diagnóstico específico, porém com tratamento ainda ineficaz. Verificou-se que a ocorrência de óbito foi maior a partir da 5ª década de vida, sendo esta causa relacionada, possivelmente, à menor resposta imune do organismo e à dificuldade na realização de protocolo de tratamento mais adequado. A relação 2:1 masculino-feminino é possivelmente causada por fatores genéticos associados, porém com poucos dados nas literaturas consultadas. **Conclusão:** Evidenciou-se, nesse estudo, um aumento de casos de óbito relacionados ao LNH, principalmente na 5ª e 6ª décadas de vida, na região Norte do Brasil. Faz-se necessária uma maior intervenção no que se refere às condições relacionadas à saúde do idoso, com ênfase no seu sistema imunológico e em seu padrão genético.

431. CARACTERIZAÇÃO DA EXPRESSÃO DE CD307A NAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS LINFOIDES B MADURAS

Auat M[a], Rudolf-Oliveira RCM[a], Santos-Pirath IM[a], Cardoso CC[a], Lange BG[a], Dametto GC[b], Pirolli MM[b], Heck NB[b], Colombo MDHP[b], Santos-Silva MC[a]

[a] *Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil*

Objetivo: A imunofenotipagem por citometria de fluxo (CMF) é indispensável para o diagnóstico e subclassificação dos mais de 30 subtipos de neoplasias de células linfoides B maduras (NCLBM). A primeira abordagem na avaliação do imunofenótipo das NCLBM é a subdivisão em 4 grupos principais determinados pela expressão dos antígenos CD5 e CD10 para direcionar e limitar as possibilidades diagnósticas. O diagnóstico diferencial dentro de cada um desses subgrupos pode ser complexo devido à sobreposição fenotípica e à existência de NCLBM com perfis imunofenotípicos heterogêneos. Em alguns casos, não é possível realizar a subclassificação precisa, e é usado o termo de linfoma não Hodgkin (LNH) junto com a descrição do fenótipo CD5 e CD10 para definir dentro de qual subgrupo se encontra a neoplasia não especificada. Assim, vê-se a necessidade da investigação de novos marcadores imunofenotípicos para melhorar a utilidade da CMF no diagnóstico dessas neoplasias. O objetivo deste trabalho foi avaliar os padrões de expressão do antígeno CD307a em amostras de pacientes com diagnóstico de NCLBM. **Material e métodos:** Foram incluídas no estudo 59 amostras [medula óssea, sangue periférico (SP), biópsias e aspirados] de pacientes com diagnóstico de NCLBM, estabelecido de acordo com os critérios da classificação da Organização Mundial da Saúde de 2008. O grupo controle compreendeu 10 amostras SP de doadores voluntários saudáveis. A expressão do antígeno CD307a foi avaliada por meio da CMF. As amostras foram marcadas com os seguintes anticorpos monoclonais: CD307a-PE/ CD19-PC7/ CD3-PacB/ CD45-PacO pela técnica de marcação direta. A expressão de CD307a foi avaliada por meio da intensidade de fluorescência média (IFM) na população células B neoplásicas de cada caso. A análise estatística foi realizada pelo teste ANOVA de uma via seguido do pós-teste Bonferroni. Foi considerado um nível de significância de 5%. **Resultados:** Foram encontradas diferenças significativas entre a IFM dos linfomas da célula de manto (LCM) e os casos de leucemia linfoide crônica (LLC) entre o grupo de pacientes com LCM e os LNH não especificados CD5 e CD10 negativos e entre LCM e os casos de tricoleucemia. No entanto, a expressão do antígeno CD307a no grupo LLC foi heterogênea, com casos que apresentaram valores de IFM semelhantes ao grupo LCM. O único caso de linfoma linfoplasmocítico (LLPL) apresentou valores de IFM maiores aos encontrados nas outras NCLBM e no grupo controle. **Discussão:** Considerando que no grupo dos LNH não especificados CD5 e CD10 negativos podem estar incluídos os casos de LCM com fenótipo atípico CD5 negativos, os casos de linfoma folicular CD10 negativos e os linfomas da zona marginal, e que a expressão do antígeno CD307a nos pacientes com LCM foi homogênea e negativa, o marcador CD307a pode ser útil para exclusão dos casos de LCM desse grupo. O antígeno CD307a não mostrou utilidade no diagnostico diferencial entre LLC e LCM devido à heterogeneidade da expressão desse marcador nas LLC. A única NCLBM que mostrou expressão diferencial do antígeno CD307a foi a LLPL, porém foi avaliado apenas um caso. **Conclusão:** No presente trabalho, foi observado que o antígeno CD307a pode ser útil na identificação e diagnóstico diferencial de algumas das NCLBM. No entanto, são necessários mais casos para confirmar esses resultados.

432. SÍNDROME DE SÉZARY: RELATO DE CASO

Bismara AGP, Campos FM, Takao GM, Paula GE, Vigorito MT, Cruz MG, Goncalves MA, Assis JR, Vecina AC, Cliquet MG

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

Introdução: A síndrome de Sézary é uma forma epidermotrópica de linfoma cutâneo de células T, como manifestação de micose fúngica eritrodérmica, forma de linfoma que afeta primariamente a pele, atingindo preferivelmente adultos do sexo masculino acima de 40 anos de idade. Caracteriza-se por presença de eritrodermia exfoliativa, edematosa e pruriginosa, hipercromia localizada ou difusa, infiltração edematosa facial com liquenificação, linfadenopatia generalizada, edema de membros inferiores e presença de células T neoplásicas circulantes no sangue periférico. Nos critérios diagnóstico, de acordo com a Sociedade Internacional para Linfomas Cutâneos (ISCL), devem estar presentes ao menos um dos seguintes critérios: contagem absoluta mínima de 1.000 células de Sézary/mm^3; expansão de células T CD4+ com relação CD4: CD8 > 10; perda de pelo menos um antígeno de células T maduras (CD2, CD3, CD4 e CD5); ou aumento da contagem linfocitária com evidência de um clone de células T circulantes cromossomicamente anormal. A expansão de CD4+CD7- e de CD4+CD26- acima de 40% são critérios de diagnóstico auxiliares. A síndrome de Sézary é agressiva e de evolução crônica, progredindo frequentemente para linfoma de grandes células. O tratamento é realizado com fotoforése extracorpórea; uso de PUVA associado à IFN-alfa; ou uso associado de clorambucil e prednisona. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente idoso com diagnóstico de síndrome de Sézary. **Material e métodos:** As informações utilizadas foram obtidas por meio de revisão do prontuário do paciente e revisão da literatura. **Relato de caso:** Paciente de 71 anos, com sudorese noturna, calor intenso, lesões eritematosas descamativas faciais e dorsais desde dezembro de 2015. Realizado hemograma, apresentou 648 mil leucócitos, 46 mil plaquetas e imunofenotipagem característica de micose fungoide confirmada pela biópsia, que evidenciou linfoma cutâneo de células T. O paciente foi internado em maio de 2016, e apresentava, além do quadro inicial, dispneia aos pequenos esforços com derrame pleural bilateral e edema periorbital, sendo então introduzido alopurinol, com aumento da hidratação; sovical devido à hipercalemia e diuréticos. Com melhora do paciente, foi prescrito COP (ciclofosfamida, oncovin e prednisona). Foi introduzida inalação com Berotec® devido à persistência da dispneia. Além disso, iniciou-se o uso de prednisona, lactulona e óleo mineral (os dois últimos para facilitar a evacuação), e foi incentivada a deambulação. Como apresentou piora do quadro com leucocitose, foi realizada sessão de CHOP (ciclofosfamida, hidroxidoxorubicina, oncovin e prednisona). O paciente evoluiu com piora do quadro clínico com sibilos, uso de musculatura acessória e insuficiência respiratória aguda, optando-se pela entubação orotraqueal (IOT). O paciente teve piora do quadro e faleceu 2 dias depois da IOT, devido à insuficiência respiratória aguda causada por edema agudo de pulmão. **Conclusão:** Com esse relato, pretendemos mostrar a complexidade do manejo de pacientes com síndrome de Sézary, principalmente devido ao difícil diagnóstico e às possíveis complicações.

433. TÍTULO: LINFOMA AGRESSIVO DE CÉLULAS T PERIFÉRICO SUBTIPO GAMA-DELTA EM LACTENTE: RELATO DE CASO

Ribeiro MR, Pena E, Arcuri IP, Schramm MT, Pereira IA, Arcuri LJ, Pinto LW, Apa AG, Lima LBA

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

Objetivo: Expor uma doença rara e extremamente agressiva, em uma idade atípica, sendo o primeiro caso de linfoma T hepatoesplênico em lactente, com um desfecho favorável até o momento. **Material e método:** Relato de caso com revisão de prontuário e revisão de artigos científicos pesquisados através da plataforma PubMed, sem período limitado de data. **Apresentação do caso e discussão:** O linfoma hepatoesplênico gama-delta é uma entidade rara, com incidência menor que 1% entre todos os tipos de linfomas não Hodgkin, sendo mais frequente em adultos jovens, com uma idade média de 35 anos e predominância pelo sexo masculino. Normalmente apresenta um curso clínico agressivo, refratário à quimioterapia convencional e com sobrevida de aproximadamente 8 meses. Relatamos um caso de linfoma hepatoesplênico subtipo gama-delta em um lactente com 18 meses, que se apresentou em janeiro de 2015 com quadro de astenia, febre, perda ponderal e dispneiac associado à grande massa mediastinal, hepatoesplenomegalia, derrame pleural, derrame pericárdico volumoso e nódulos em pulmão, fígado e rins. Exames laboratoriais apenas com anemia normocítica e normocrômica e LDH elevado, sem evidências de lise tumoral. Iniciado protocolo Smile após primeiro laudo da biópsia, liberado como Linfoma T/NK. Porém, ao ser revisado em conjunto com outra instituição fora do país, foi confirmado como sendo linfoma T periférico hepatoesplênico subtipo gama-delta. Assim, optamos por mudar o protocolo de tratamento para o BFM 2004 LNH com resposta completa confirmada por PET CT. Seguiu com transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, como consolidação após remissão completa, sem intercorrências graves. Atualmente o paciente encontra-se em bom estado geral, em acompanhamento clínico, com linfoma em remissão completa. **Conclusão:** O linfoma hepatoesplênico subtipo gama-delta é uma neoplasia raríssima e que representa um desafio tanto em relação ao diagnóstico quanto a decisão sobre a conduta terapêutica. Atualmente, os regimes quimioterápicos clássicos não demonstram grande eficácia e não há nenhum protocolo universalmente estabelecido para o tratamento dessa entidade. Relatamos um caso em idade atípica e com boa resposta a terapêutica realizada.

434. NEOPLASIA DE CÉLULA DENDRÍTICA PLASMOCITOIDE BLÁSTICA

Schneider L, Marcondes NA, Spindler BM, Fernandes FB, Faulhaber GAM

Laboratório de Hematologia Zanol, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A neoplasia de célula dendrítica plasmocitoide blástica é uma entidade rara, com somente cerca de 200 casos documentados. Geralmente apresenta-se com lesões cutâneas, associadas ou não a envolvimento medular e disseminação leucêmica. Ocorre rápida progressão para o quadro sistêmico, com sobrevida média de 14 meses. **Materiais e métodos**: Paciente do sexo feminino, 84 anos, apresentando lesão nodular em pele cuja biópsia foi compatível com linfoma. Foi avaliada infiltração medular por mielograma e imunofenotipagem por citometria de fluxo, pois a paciente apresentava anemia (Hb: 11 g/dL). **Resultados:** Na microscopia, foi observada a presença de células com núcleo monomórfico de tamanho médio e cromatina densa. A imunofenotipagem foi positiva para CD4, CD56, CD45 fraco, CD38, HLA-DR, CD33 fraco, CD43, CD123 e cTCL1. Com base nos achados laboratoriais e história clínica, foi firmado o diagnóstico de neoplasia de célula dendrítica plasmocitoide blástica. **Discussão:** A neoplasia de célula dendrítica plasmocitoide blástica é derivada de células dendríticas tipo 2 e representa cerca de 0,7% dos linfomas primários de pele. A maioria dos pacientes é adulto, com idade média de 61 a 67 anos, e há uma leve predominância de sexo masculino. O diagnóstico baseia-se na citologia característica e na avaliação imunofenotípica e grande parte dos pacientes apresenta múltiplas alterações citogenéticas. No diagnóstico diferencial, deve ser distinguida de neoplasias mieloides e de células dendríticas, além de linfomas cutâneos de células T e NK. As células tumorais têm expressão de CD4, CD43, CD56, CD123, TCL1 e BDCA-2; expressão variável de CD68, CD7 e CD33; e não expressam mieoloperoxidase, CD34 ou CD117. **Conclusão:** O diagnóstico de neoplasia de célula dendrítica plasmocitoide blástica deve ser considerado sempre que houver infiltração medular por células com imunofenótipo característico da doença.

435. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ATENDIDOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE PORTO ALEGRE

Durigon G, Bittencourt RI, Weber CS, Burin MM, Teixeira BB, Vargas A, Molin CF, Ludwig MV, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A macroglobulinemia de Waldenström (MW) faz parte da classe das gamopatias, mas vem sendo configurada, pela World Health Organization (WHO), como um linfoma linfoplasmacítico. Trata-se de uma célula B madura que produz exageradamente uma imunoglobulina monoclonal IgM. Fatores genéticos e ambientais, além de vírus como o da hepatite C, estão envolvidos na etiologia. A incidência da MW é maior nos indivíduos após os 60 anos. Nos Estados Unidos, são 1.500 casos novos/ ano, mas no Brasil a incidência é desconhecida. A sobrevida gira em torno de 78 meses e o tratamento está indicado para pacientes sintomáticos. **Objetivo:** Analisar o perfil epidemiológico e a sobrevida global dos pacientes com MW assistidos em hospital terciário do Sul do Brasil. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional, através da revisão de prontuário dos pacientes com MW diagnosticados e acompanhados no HCPA, de março de 2001 a maio de 2016. Foram analisados exames diagnósticos e prognósticos, além de tratamentos empregados. O prognóstico segue o sistema de escore

prognóstico internacional para MW (ISSWM). Os dados foram avaliados através do programa IBM SPSS 22. **Resultados:** A amostra foi composta por 15 pacientes**,** todos caucasianos, sendo 10 (66,7%) homens. A idade média ao diagnóstico foi de 65 anos (± 11,9) e 3 (20%) dos pacientes apresentaram sorologia positiva para HCV. Cerca de 66,7% eram coombs direto negativo. A biópsia de medula óssea apresentou linfoplasmócitos e a imunofenotipagem expressou CD19, CD20, CD22, CD79a e FMC7. Dos demais exames diagnósticos, os parâmetros médios encontrados foram Hb: 8,3 g/dL (± 2,04); plaquetas: 134.200/mm^3 (± 74.968); creatinina: 0,99 mg/dL (± 0,29); eletroforese de proteínas séricas: 2,3 g/dL (± 2,54); eletroforese de proteínas urinárias: 0,23 g/dL (± 0,36); IgM: 5.795,6 mg/dL (± 3481,09). Todos os pacientes evidenciaram algum tipo de manifestação clínica ao diagnóstico: 12 (80%) sintomas de hiperviscosidade; 5 (33,3%), adenomegalias; 5 (33,3%), organomegalias; e 2 (13,3%), neuropatia sensitivo-motora. Quanto ao prognóstico, 10 (66,7%) pacientes eram risco alto; 4 (26,7%), intermediário; e 1 (6,7%), baixo risco. Um paciente (6,7%) realizou transplante autólogo e teve recaída após 13 anos de sobrevida livre de doença. Em relação ao tratamento de 1ª linha: 5 (33,3%) receberam clorambucil; 33,3%, fludarabina; 3 (20%) receberam ciclofosfamida e dexametasona; e 1 (6,6%), cladribina; em 6,6% o esquema foi ciclofosfamida, vincristina e prednisona. A média foi de 5,93 ciclos de uma única quimioterapia e 86,6% dos pacientes realizaram a 2ª linha de tratamento; 66,6%, a 3ª; e 40%, a 4ª linha, em razão de toxicidade ou de ausência de resposta ao tratamento anterior ou de progressão da doença. Um paciente (6,6%) necessitou da 5ª linha, realizada com rituximabe. A média de internações hospitalares desde o diagnóstico foi de 3,8 e os óbitos atingiram 33,3%. **Conclusão:** Este estudo permitiu conhecer as características clínicas e epidemiológicas dos nossos pacientes. Verificamos uma sobrevida global de 27% em 14 anos. Assim como as demais gamopatias, e baseado nas terapias atualmente vigentes, a MW não tem cura. Ademais, se torna imperativo conhecer o perfil da população brasileira portadora de MW, a fim de aperfeiçoar a abordagem terapêutica no intuito de diminuir a incidência de complicações e de melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

436. LINFO-HISTIOCITOSE HEMOFAGOCÍTICA EM JOVEM DE 23 ANOS: RELATO DE CASO

Teixeira BB, Catelli DH, Pereira MP, Bosi GR, Zaltron RF, Burin MM, Molin CF, Ludwig MV, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) é rara e apresenta as formas esporádica e familiar. Em ambas envolve quadro de intensa ativação e desregulação imunológica. Vários são seus desencadeantes, como infecções, imunodeficiências ou linfoproliferações. Ainda em alguns casos, apresenta-se como doença de caráter hereditário. Relatamos caso de paciente masculino, 23 anos, hígido, que se internou no Hospital de Clínicas de Porto Alegre com quadro de emagrecimento de 12 kg em 2 meses, sudorese noturna, febre e dor abdominal. História de irmão falecido aos 17 anos com linfoma não Hodgkin, de acometimento hepatoesplênico não especificado. Ao exame físico, esplenomegalia e hepatomegalia dolorosa. Nos exames, pancitopênico, com hemoglobina de 11,3 g/dL, leucócitos de 1740x/mcL e plaquetas de 59. 000/mcL. Houve também alterações em provas hepáticas, especialmente enzimas canaliculares, até 6 vezes os limites superiores. A ferritina era elevada, 4.603 mg/dL, apesar de demais laboratórios do ferro normais. A desidrogenase lática (LDH) era de 1.399 mg/dL. Provas de coagulação levemente alteradas, com fibrinogênio de 116 mg/dL. Triglicerídeos e reticulócitos normais, bem como função renal, tireoideana, sorologias virais para HIV, hepatites B e C, citomegalovirus e Epstein-Barr, além de provas reumatologias e PCR baixo. Aos exames de imagem havia hepatomegalia com múltiplos micronódulos confluentes e esplenomegalia de 16 cm com 2 nodulações de até 9 cm, linfonodos peri-hepáticos proeminentes e derrame pleural e ascítico moderado. Paciente foi submetido a biósias hepática e de medula óssea. O medulograma era normal, o anatomopatológico (AP) evidenciava histiocitose sem sinais de hemofagocitose. No anatomopatológico da peça hepática são descritas alterações granulomatosas. Programa-se esplenectomia para definição diagnóstica. Em AP de nódulos, descrevem-se inúmeras áreas de hemofagocitose. Confirmou-se o diagnóstico de LHH. É iniciado Protocolo HLH 2004. Um mês após início do tratamento, o paciente evolui com fortes dores no dorso e ressonância magnética evidencia múltiplas lesões osteolíticas em corpos vertebrais lombares. Opta-se por iniciar tratamento empírico de tuberculose, considerando os achados de granulomatose prévios e alterações de corpos vertebrais persistentes. A melhora das citopenias ocorreu dentro de 2 meses da instituição da terapia, bem como normalização do LDH. O paciente manteve ambos os tratamentos, com importante melhora do quadro hematológico e hepático, sem mais queixas constitucionais ou ósseas, hoje há mais de 1 ano em acompanhamento, já acabou protocolo quimioterápico e encontra-se em remissão da doença. **Conclusão:** Neste relato descrevemos um caso de LHH cuja evolução foi favorável após início do tratamento quimioterápico, apesar da dificuldade inicial no diagnóstico. Há dúvida se realmente houve um desencadeante infeccioso, visto que houve apenas achados indiretos de infecção por tuberculose. A possibilidade de alteração genética relacionada à doença é sempre possível, porém mais rara nos adultos. Neste caso, houve grande suspeição pelo quadro fulminante e pouco elucidado do irmão do paciente. Não dispomos de pesquisa de mutações específicas em nosso meio e, portanto, faz-se necessária a vigilância para retratamento precoce na ocorrência de recaídas, podendo ser indicativo até mesmo de transplante alogênico.

437. *LYMPHOMATOSIS CEREBRI*: UM DESAFIO DIAGNÓSTICO EM SÍNDROME DEMENCIAL

Kerbauy MN[a], Pasqualin DC[b], Kerbauy LN[a], Bezerra AMPS[b], Serafini LN[b], Smid J[c,d], Goncalves MRR[c,d], Nitrini R[c,d], Ribas GC[e], Hamerschlak N[a]

[a] *Departamento de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Patologia Clínica, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Departamento de Neurologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[d] *Departamento de Neurologia, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*
[e] *Departamento de Neurocirurgia, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: *Lymphomatosis cerebri* (LC), uma rara apresentação de linfoma primário de sistema nervoso central (LPSNC), descrito em 1999, caracteriza-se por massa tumoral não contínua e presença de células linfomatosas infiltrando a substância branca cerebral, sem ou com pouca captação por contraste na RNM de crânio. **Objetivo:** Descrição de uma caso de LC em idoso, com manifestação inicial de síndrome demencial. **Relato de caso:** Homem de 74 anos com antecedentes de HAS, DM tipo II e neuropatia diabética periférica, com KPS de 60%, com quadro demencial há 2 anos e piora nos últimos 2 meses, com esquecimento, labilidade emocional, alterações comportamentais e confusão mental. Exame físico sem outras alterações, com fundoscopia normal. Exames: hemograma, função renal e hepática normais, sorologias para hepatite B e C, HIV e HTLV negativos, DHL 614 U/L (NR 313–618 U/L), β2 MG 1,9 mg/L (NR 0,80-2,19 mg/L). RNM de crânio com hipersinal em T2/FLAIR envolvendo a substância branca subcortical e profunda do lobo frontal esquerdo até a região periventricular com extensão contralateral através do joelho do caloso à substância branca dos giros frontal superior e cíngulo anterior direitos, bem como região septal, de aspecto por vezes tumefativo, com áreas de contrastação amorfa e heterogênea bilaterais de permeio às zonas de alteração de sinal. PET-CT: áreas aumento do metabolismo (SUVmáx -48,5) em meio à lesão infiltrativa frontal esquerda. LCR com celularidade e proteína normais, sem células oncóticas, com imunofenotipagem normal, culturas e pesquisa de Zika, herpes, toxoplasmose, TB, sífilis, cisticercose, CMV e fungos negativos, assim como painel para encefalopatias. Apresentava proteína TAU de 751 ng/L (170,00-512,00 ng/L) e proteínas beta amiloide e fosfo-TAU normais. Em biópsia apresentava afluxo zonal e heterogêneo de linfócitos B CD20+ com atipias e aumentada atividade de proliferação celular pelo ki-67, distribuídos isoladamente e por vezes em pequenos grupos, localizados na periferia destes fragmentos, com CD 20+, BCL2+, BCL6+ nos linfócitos atípicos, MUM1 heterogêneo, Ki-67 60% com CD10, CD30 e c-myc negativos, sugestivo de LDGCB. Com diagnóstico de LC, foi iniciado tratamento com temozolamida 100 mg/m^2 D1-D5 e metotrexato 3 g/m^2 D1, 10 e 20, evitando corticoide pelo DM2. Por toxicidade ao MTX na manutenção, a dose de MTX foi reduzida para 1 g/m^2 D1 + temozolamida 100 mg/m^2 D1-D5. Realizou 3 ciclos de manutenção até o momento, com redução da extensão e do efeito tumefativo da lesão cerebral, ainda sem melhora do quadro demencial após 4 meses do diagnóstico. **Discussão:** Atualmente, há menos de 50 casos de LC descritos, com idade de 58 anos e maioria apresentando sintomas demenciais ao diagnostico. À RNM há envolvimento da substância branca, com ausência ou pouca captação pelo contraste, fazendo diag-

nóstico diferencial com doenças que causam leucoencefalopatia (glioma infiltrativo, doenças imunes, vasculares ou drogas). No LCR geralmente não há células oncóticas. Nos casos relatados, tratados em sua maioria com corticoide, seguido por radiação ou MTX, o prognóstico foi ruim, com sobrevida global de 2,9 meses, sendo melhor naqueles que receberam MTX (13,8 meses). **Conclusão:** LC é entidade pouco diagnosticada, com prognóstico ruim e apresentação clínica atípica de LPSNC. Clínicos, neurologistas, geriatras e patologistas devem saber reconhecer essa entidade para diagnóstico e tratamentos precoces.

438. LINFOMA ÓSSEO PRIMÁRIO EM PELVE: RELATO DE CASO

Bezerra FG[a], Castro RB[a], Veloso AFH[a], Pitombeira RCR[b], Barbosa SAT[b], Sobreira ACLP[c]

[a] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Hospital Haroldo Juaçaba (HHJ), Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivos: Relatar um caso de paciente adulto com linfoma ósseo primário na pelve em tratamento ambulatorial no Hospital Haroldo Juaçaba. **Resultados:** Homem, 34 anos, há cerca de 6 meses com história de dor no braço direito seguida de dor na região lombar e no quadril associada a aumento de volume em região lombossacra, flanco e hipocôndrio direito. Refere perda de 25 kg e episódios de febre. Relata também que não está andando por dor no membro inferior direito, que se encontra fraturado. Presença de tumoração endurecida, fixa e dolorosa à palpação em hipocôndrio direito, flanco e em região lombossacral. Realizou tomografia computadorizada (TC) de coluna lombar, evidenciando alteração textural óssea difusa, múltiplas lesões líticas com destruição e erosão cortical, mais exuberantes em ossos ilíacos e sacro, e aumento volumétrico do músculo ilíaco e iliopsoas à direita. TC do tórax evidenciou derrame pleural à direita, nódulo pulmonar calcificado na língula e lesões líticas osteodestrutivas. TC da pelve mostrou linfonodomegalias inguinais e lesões líticas osteodestrutivas em fêmures, ossos da pelve e sacro. Imuno-histoquímica da lesão em pelve foi sugestiva de linfoma não Hodgkin de grandes células B ósseo. Estadiamento clínico do paciente foi IV. Realizou até o presente momento 3 ciclos de quimioterapia (R-CHOP). Paciente evoluiu com melhora importante do quadro álgico e segue com diminuição do volume em região lombossacra e flanco. **Discussão:** O linfoma difuso de grandes células B é um subtipo heterogêneo de linfoma não Hodgkin. Cerca de 25-40% se originam de órgãos extralinfáticos, compreendendo, por exemplo, o linfoma musculoesquelético primário, raro e que pode envolver osso, tecido subcutâneo e músculo, além de linfonodos regionais. Linfomas ósseos primários representam aproximadamente 5-7% dos linfomas extranodais. Os sítios mais envolvidos são fêmur (33%), tíbia (20%), úmero (13%) e pelve (11%). O diagnóstico desses linfomas frequentemente é difícil, com características clínicas e radiológicas inespecíficas. A sua apresentação clínica frequentemente é insidiosa, com dor intermitente persistindo por muitos meses, assim como edema, massa palpável, perda de peso e febre, além de poder haver sintomas neurológicos. O somatório das modalidades de imagem, aliado ao quadro clínico, podem ajudar a fazer o diagnóstico. O linfoma ósseo tipicamente manifesta destruição óssea agressiva. O diagnóstico confiável é obtido através do exame histopatológico. A biópsia é vital para diferenciar linfoma primário musculoesquelético do sarcoma. O tratamento consiste em imunoquimioterapia combinada, com rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona (R-CHOP). A radioterapia já foi usada em combinação com quimioterapia, porém ainda há muita controvérsia sobre seus benefícios. **Conclusão:** O linfoma ósseo primário representa diagnóstico difícil, dado as características clínicas e radiológicas muitas vezes inespecíficas, podendo ser um fator importante de atraso na terapêutica correta, comprometendo o prognóstico, ainda mais em pacientes que apresentam estes tumores ósseos em localizações menos comuns, como a pelve, que foi o sítio do tumor primário no caso retratado.

439. LINFOMA LINFOPLASMOCÍTICO EM ÓRBITA: RELATO DE CASO

Bezerra FG[a], Castro RB[a], Veloso AFH[a], Pitombeira RCR[b], Barbosa SAT[b], Sobreira ACLP[c]

[a] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Hospital Haroldo Juaçaba (HHJ), Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivos: Relatar um caso de paciente com linfoma linfoplasmocítico em órbita em tratamento ambulatorial no Hospital Haroldo Juaçaba. **Resultados:** Mulher, 60 anos, compareceu ao Hospital Haroldo Juaçaba em 2004 apresentando proptose leve, hiperemia e turvação visual em olho direito há cerca de um ano, sem outras queixas. Foi submetida à tomografia computadorizada da órbita, que evidenciou lesão tumoral com atenuação de partes moles em parede inferomedial da órbita direita, acometendo saco lacrimal; espessamento difuso dos músculos reto-lateral e reto-inferior; e obliteração do cone orbitário direito e canal óptico. Tomografias do tórax, abdome e pelve sem alterações. O hemograma e a eletroforese de proteínas séricas estavam normais, assim como hormônios tireoideanos, LDH e VHS. A biópsia da lesão demonstrou acúmulos linfocitoplasmocíticos sugestivos de doença linfoproliferativa. A imuno-histoquímica realizada no hospital revelou expressão exclusiva da cadeia pesada IgG com coexpressão de CD 45RO e CD 20, favorecendo o diagnóstico de linfoma não Hodgkin linfoplasmocítico. Foi realizada biópsia da medula óssea, que mostrou agregados intersticiais de células linfoplasmocitoides, sendo indicada imunofenotipagem, que não encontrou alterações neoplásicas. Pelo acometimento isolado da órbita e ausência de sintomas B, o estadiamento foi IEA. Realizou 10 ciclos de quimioterapia com clorambucil e prednisona, com boa evolução clínica e aparente remissão completa, referindo atualmente discreta turvação visual no olho direito. **Discussão:** A órbita é um raro sítio extranodal de linfoma não Hodgkin (LNH), constituindo 8-15% dos LNHs extranodais. Apesar disso, linfomas são os tumores primários da órbita mais comuns em pacientes com mais de 60 anos, como observado no caso em questão. Linfomas MALT são os linfomas orbitários mais comuns, seguidos dos foliculares. No caso da paciente, o linfoma linfoplasmocítico apresenta baixa incidência. Linfomas orbitários são massas, frequentemente palpáveis, de crescimento lento e progressivo que podem cursar com proptose, dor ocular, ptose, conjuntivite, diplopia e redução da acuidade visual. Anatomicamente, os quadrantes superiores são os mais afetados. O envolvimento dos quadrantes inferiores e suas estruturas é incomum, mas foi observado neste relato. A maioria dos casos tem acometimento unilateral e atinge tanto o espaço intraconal quanto o extraconal. O linfoma linfoplasmocítico é uma malignidade indolente de células B. Envolvimento extranodal é raro, mais ainda na forma primária apresentada no caso. Paraproteinemia tipo IgM e sintomas de hiperviscosidade podem ocorrer em 20% dos casos. Menos de 10% dos pacientes tem estágio I-IIE. O tratamento da doença em estágios I-II é tema de debate, mas em geral recomenda-se radioterapia associada ou não à quimioterapia. No presente caso, optou-se pela quimioterapia inicial para redução da massa seguida de radioterapia. Porém, como a paciente obteve boa resposta com a quimioterapia isolada, adotou-se uma conduta expectante. **Conclusão:** O manejo clínico do linfoma linfoplasmocítico continua um desafio, em especial nos casos de apresentação atípica.

440. GRANULOMATOSE LINFOMATOIDE: RELATO DE CASO

Nogueira FL, Junior JAS, Salles LR, Azevedo PDGG, Casas PHFDCL, Heilbuth TR, Silva ROPE

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Introdução: A granulomatose linfomatoide (LYG) é uma doença linfoproliferativa rara caracterizada por lesões proliferativas linforreticulares angiocêntricas e angiodestrutivas. Corresponde a uma proliferação clonal de células B rica em células T associada a infecção pelo vírus EBV. A terapia ideal é desconhecida, mas a quimioterapia é frequentemente usada. **Objetivo:** Relato de caso de granulomatose linfomatoide (LYG). **Método**: Revisão de prontuário e da bibliografia sobre o tema. **Resultados**: ACS 30 anos, sexo feminino, sem comorbidades, usuária eventual de maconha e cocaína. Procurou serviço médico em julho de 2014 com emagrecimento importante, sudorese noturna, febre intermitente diária e história de infecções de repetição (ITU, sinusopatia, IVAS). Exame físico apresentava dispneia aos esforços associada à hipoxemia, hipocromia e hepatoesplenomegalia. Hemograma com bicitopenia (anemia e leucopenia). Avaliação inicial mostrou sorologias e propedêutica de doenças autoimunes negativas. Tomografias revelaram linfoadenomegalia cervical, mediastinal e abdominal, esplenomegalia e focos de consolidações pulmonares. Biópsia de medula óssea foi negativa para infiltração neoplásica e biópsia de linfonodo foi considerada reacional. Ecocardiograma mostrou hipertensão pulmonar. Lavado broncoalveolar não recuperou agentes infecciosos e biópsia transbrônquica mostrou infiltrado inflamatório inespecífico. Paciente evoluiu com insuficiência respiratória, com necessidade de ventilação não invasiva. Foi optado por realizar tratamento empírico com corticoterapia que levou a

melhora parcial. Foi submetida a biópsia pulmonar aberta, que evidenciou proliferação linfoide e perfil imuno-histoquímico favorecendo linfoma B com contingente significativo de células T e histiócitos, entrando como diagnóstico diferencial a LYG. Foi sugerida a realização da hibridização do vírus EBV, não realizada por falta de recursos. Foi optado, portanto, iniciar tratamento para LYG grau I com INF-alfa na dose inicial de 7,5 milhões SC 3x/semana, porém a paciente apresentou hepatotoxicicidade grave. Considerou-se então o tratamento de segunda linha com esquema CHOP (rituximabe não disponível no Sistema Único de Saúde). A paciente recebeu 6 ciclos de quimioterapia e evoluiu com melhora clínica importante e redução dos quadros de infecção de repetição. Manterá acompanhamento clínico ambulatorial e está aguardando resultado de PET-TC após o termino do tratamento. **Discussão**: A LYG é caracterizada por lesões angiodestrutivas constituídas por linfócitos B positivos para o vírus EBV sobre um fundo de linfócitos T reativos, com predominância de acometimento pulmonar. Portanto, na prática, o diagnóstico de LYG é um desafio tanto pela sua raridade quanto pelo seu achado histologico peculiar e sutil. A pesquisa da hibridização do vírus EBV pode auxiliar no diagnóstico. O tratamento ideal para pacientes com LYG é assunto controverso. De forma geral, recomenda-se o uso do INF alfa para aqueles com lesão grau I e quimioimunoterapia com rituximabe para os demais. No Sistema Único de Saúde não é disponibilizado o uso de rituximabe para primeira linha para LYG. **Conclusão:** A LYG é uma doença de difícil diagnóstico, capaz de mimetizar diversas entidades clínicas. O alto grau de suspeição associado à boa integração entre a equipe clínica e o laboratório de anatomopatologia são essenciais para o correto diagnóstico. Seu tratamento permanece controverso.

441. LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B EM PACIENTE APRESENTANDO HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA E ANASARCA: RELATO DE CASO

Melo RACB[a], Miranda GCBM[b], Junior GDSS[a], Miranda ECBM[b], Santos NVD[b]

[a] *Centro Universitário do Estado do Pará (CESUPA), Belém, PA, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*

Introdução: Segundo a OMS, o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é um linfoma não Hodgkin (LNH) agressivo, que representa mais de 30% dos casos de LNH. Sua etiopatogênese envolve alterações na regulação do ciclo celular, como nos genes blc-6 e c-myc, e o contato antigênico com linfócitos B blásticos do centro germinativo. Tal patologia pode ocorrer fora dos linfonodos, sendo denominados extranodais. Por ser uma doença de padrão difuso, o LDGCB pode evoluir com sintomas diversos e generalizados, como febre, hemorragia digestiva alta (HDA) e anasarca. **Objetivo:** Relatar o caso clínico de um paciente, 34 anos, masculino, diagnosticado com LDGCB. **Relato de caso:** Paciente de 34 anos, sexo masculino, deu entrada no Hospital Universitário em Belém referindo episódios de hematêmese volumosa há 8 dias, melena, mal-estar geral, sudorese fria e plenitude gástrica. Relatava também linfonodomegalia inguinal e febre intermitente há cerca de 1 ano. Três meses antes da internação, houve surgimento de múltiplos linfonodos supraclaviculares à esquerda, acompanhando perda ponderal de 16 kg. Durante o período de internação, evoluiu com HDA e anasarca (+++/++++) mais acentuada nos membros inferiores e bolsa escrotal. Os exames laboratoriais demonstraram anemia e pancitopenia (Hb: 6,8 g/dL; Ht: 21,1%; leuco: 2.000/mm^3 com neutrofilia relativa; plaq: 124.000/mm^3; creat: 1,1 mg/dL; ureia: 35 mg/dL; alb: 2 g/dL). Dessa forma, fez-se necessárias sucessivas transfusões sanguíneas. A USG de abdome total evidenciou esplenomegalia (18 cm) e linfonodomegalias – a maior parte em torno dos vasos ilíacos direitos, periaórticos/ pericava e peripancreáticos no hilo esplênico; no rim direito, mostrava uretero-hidronefrose e infiltração do ureter direito. Endoscopia digestiva alta revelou corpo gástrico exuberante, grosseiro e áreas ulceradas de limites mal definidos e irregulares. Após a realização de mielograma, foi identificada hipoplasia medular, gerando uma hipótese diagnóstica de linfoma. Foi realizada biópsia de linfonodos supraclaviculares e o histopatológico revelou neoplasia linfoproliferativa, morfologicamente consistente com doença de Hodgkin, forma mista. O paciente evoluiu com piora do quadro de edema generalizado e USG Doppler de membros inferiores evidenciou trombose de veia femoral direita (TVP). Após essa fase, o paciente foi transferido para Hospital de Referência em Oncologia para tratamento específico, onde foi realizado o exame imuno-histoquímico, descobrindo-se que, na verdade, tratava-se de LDGCB. Recebeu tratamento anticoagulante para tratar TVP e quimioterapia com R-CHOP, apresentando considerável melhora do quadro clínico e recebendo alta hospitalar para seguimento ambulatorial. **Conclusão:** O interesse do caso se dá pelo importante quadro de complicações, grave episódio de HDA (localização gástrica), TVP e da anasarca às custas provavelmente de fatores associados à hipoplasia medular, compressão tumoral, estase venosa relacionada ao decúbito prolongado e pelas reações típicas da neoplasia linfoide. Outro ponto importante foi a divergência entre os exames histopatológico e imuno-histoquímico, que evidenciaram doença de Hodgkin e LDGCB, respectivamente, sendo tratado como este último, resultando em melhora clínica e alta.

442. TUMOR DE COLISÃO – ADENOCARCINOMA DE CÓLON E LINFOMA PLASMOBLÁSTICO: RELATO DE CASO

Cruz ACB, Barbosa MHF, Barrese TZ, Paes RAP, Brasil SAB

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar caso em que paciente submetida à hemicolectomia apresentou diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma e linfoma plasmoblástico, na mesma topografia. **Material e métodos:** Análise de prontuário médico. **Relato de caso:** N.M.S., 62 anos, mulher, natural de Ibitinga (SP), procedente de São Paulo (SP), deu entrada no serviço da Santa Casa de São Paulo, com queixa de empachamento abdominal acompanhada de dor local e perda ponderal de 17 kg, em 2 meses. À palpação, apresentava abaulamento em topografia do cólon esquerdo e tomografia computadorizada confirmou a presença de tumoração. Foi submetida à hemicolectomia, com laudo anatomopatológico demonstrando um tumor de colisão (TC): adenocarcinoma colorretal (ACR), com infiltração até a camada muscular própria e neoplasia linfoproliferativa de células plasmocitárias grandes, com anaplasia, comprometendo a parede colônica. Imuno-histoquímica: corroborou o anatomopatológico, demonstrando índice proliferativo superior a 70% e EBV (hibridização *in situ*) positivo, concluindo, devido ao alto índice proliferativo e EBV positivo, tratar-se de um linfoma plasmoblástico (LP). Paciente foi convocada para internação, submetida a exames de estadiamento. Sorologias negativas. Por tratar-se de T2N0, concluiu que paciente já estava tratada do ACR, já realizada hemicolectomia. Optado por iniciar o tratamento para o LP com esquema quimioterápico EPOCH (etoposídeo, doxorrubicina, vincristina, ciclofosfamida e prednisona) dose ajustada para paciente HIV negativo. Realizou também quimioprofilaxia para sistema nervoso central com metotrexate. Com previsão de realização de 6 ciclos e análise da possibilidade de indicação de transplante de medula óssea, posteriormente. **Discussão:** Os linfomas não Hodgkin (LNH) são um grupo heterogêneo de neoplasias do ponto de vista anatomopatológico. Podem derivar da proliferação de linfócitos B ou T gerando uma apresentação clínica variada. Geralmente acometem linfonodos, mas podem ter sítio extranodal em cerca de 25% dos casos. A colisão ACR e linfoma é raro, existindo menos de 20 casos relatados na literatura, o que dificulta o melhor entendimento da sua patogênese. Como os tumores são sincrônicos, não se sabe ao certo a sua relação causal e temporal, interrogam-se as seguintes hipóteses: desregulação de citocinas, redução imunológica, porém não se descarta a possibilidade de serem meramente eventos acidentais. Os TC mais frequentemente acometem o ceco ou reto e o linfoma mais envolvido é o difuso de grandes células B. Há uma predominância no sexo masculino e em pacientes idosos. Haja vista os pouquíssimos dados presentes na literatura, não se tem um tratamento padrão para este tipo de evento. Na maioria dos casos, ocorre a ressecção do ACR e o linfoma é descoberto subsequentemente na análise histológica, ocorrendo o tratamento quimioterápico, sempre com a ressalva da possibilidade de ativação de novo evento neoplásico. **Conclusão:** O LP é um subtipo agressivo que apresenta diferenciação plasmocítica e ocorre em geral em cavidade oral, acometendo mais frequentemente pacientes com sorologia positiva para o HIV. Tumores de colisão de ACR e linfomas são raros, embora verdadeira incidência possa ser maior do que o relatado. Dada à raridade e heterogeneidade, não há grandes estudos quanto à terapia ideal.

443. LINFOMA ANGIOIMUNBLÁSTICO T INDUZIDO POR VÍRUS EPSTEIN-BARR

Lee IC[a], Oliveira MR[a,b], Dias BV[a,b], Vieira AG[a,c], Durigon GS[a], Santos I[a], Galfetto L[a], Cardoso CC[a], Pereira AA[a], Moral JAGD[a], Silva MCS[a]

[a] *Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[c] *Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil*

Introdução: O linfoma angioimunoblástico T caracteriza-se por proliferação de linfócitos T, com infiltrado inflamatório polimórfico e expansão vascular. Paradoxalmente, a expansão de células B/EBV+ também pode estar marcante. Supõe-se que a falha da vigilância imune contra o EBV levaria ao posterior estabelecimento do linfoma. Porém, o papel exato do EBV nesta doença ainda é incerto. **Relato de caso:** Paciente de sexo masculino, 61 anos, com queixa inicial de linfonodomegalia generalizada, esplenomegalia, febre e perda de peso. A pesquisa de IgM para antígeno do capsídeo do Vírus Epstein-Barr (EBV-VCA) revelou positivo (4.772 U/mL). Os testes para HIV1/2, HTLV-I/II, HBV, HCV, CMV e toxoplasmose resultaram negativos. Os exames de imagem apresentaram linfonodomegalia das cadeias cervicais I-VI, supraclaviculares, paratraqueais, hilares, subcarinais, aortopulmonares e pericárdicas. Os maiores situaram-se na cadeia axilar, medindo cerca de 5 × 4 cm. Foi submetido à biópsia de linfonodo inguinal, que apresentou proliferação linfoide atípica, atribuída a infecção recente pelo EBV. Não foi possível a avaliação de clonalidade por citometria de fluxo, pois no retorno o paciente não apresentava mais linfonodomegalia periférica para a coleta do material. Por apresentar episódio de crise convulsiva, foi introduzido aciclovir 400 mg 12/12h por 3 meses, com resposta completa da linfadenomegalia. Cerca de 10 meses após o quadro inicial, ocorreu reaparecimento de linfonodomegalia axilar. A biópsia de linfonodo axilar direito revelou na citometria de fluxo dupla população de linfócitos T atípicos. A primeira com fenótipo de célula T/CD4+ aberrante (CD3+, CD4+, CD7-, CD27-, CD8-, CD279+, CD25-, CD57-), e a segunda composta de células grandes T CD8+ com fenótipo anômalo, não especificado (CD3+, CD4-, CD7-, CD2-/+, CD27-, CD279-, CD25-, CD37-). O estudo histopatológico e imuno-histoquímico do mesmo linfonodo mostrou arquitetura linfonodal alterada por proliferação difusa de linfócitos monomórficos de tamanho intermediário (CD3+, CD4+/-, PD-1+), entremeados por células grandes B atípicas (CD10-, CD30+, PAX5+, EBV/LMP-1+), e áreas de histiocitose (CD68+), além de áreas de expansão da trama folículo-dendrítica por células CD21+ e proliferação vascular evidente, compatíveis com linfoma angioimunoblástico T induzido por EBV. Durante a reinvestigação da linfonodomegalia, houve piora do estado geral, com lesões cutâneas de padrão herpético na região cervical e títulos de IgM EBV-VCA de 345 U/mL, associados a citopenia febril e dispneia progressiva. A histologia da medula óssea revela denso infiltrado de células monomórficas T (CD3+) em cerca de 70% da amostra. O paciente foi submetido ao esquema CHOEP com boa resposta clínica. Atualmente segue em quimioterapia. **Discussão:** O caso ilustra o espectro clínico que pode ocorrer na evolução de um quadro de infecção EBV aguda e a necessidade de forte suspeita na interpretação laboratorial para se realizar o diagnóstico de um linfoma angioimunoblástico T. A manutenção de títulos de IgM EBV/HCA neste caso requer cuidado na interpretação tendo em vista a possibilidade de reações cruzadas entre EBV e outros subtipos de herpesvírus. **Conclusão:** O presente caso é um exemplo do que o EBV pode ser implicado como agente precipitador na indução do linfoma angioimunoblástico T ou desempenhar meramente um papel oportunista passageiro na vigência do linfoma.

444. ADULT T-CELL LEUKEMIA/LYMPHOMA (ATL): CASE REPORT

Serafim KS, Croce CD, Rodrigues MA, Negreiros ES, Brasil SAB

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil

Introduction: Adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) is a peripheral T-cell malignancy caused by human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1). ATL occurs after a long latency period in about 5% of 10 to 20 million infected people in the world. HTLV-1 infection appears to represent the first event of a multistep oncogenic process. In Brazil, the most recognized clinical forms of ATLL are acute and lymphoma subtypes. **Case report:** Caucasian woman, 50 years old, born and raised in Bahia, cross-feeding history of childhood, no other history, sought ER with dysuria complaint and fever for about one week before admission, associated with asthenia and cervical lymphadenopathy for 2 months. Physical examination at admission revealed enlarged lymph nodes in the neck chains, axillary and inguinal bilateral, furniture, painless palpation, between 1 and 2 cm, and tachycardia and hypotension. The suspicion of infectious clinical picture opened the sepsis protocol, and antibiotics were started. Initial tests revealed a significant increase of LDH associated with hypercalcemia and leukocytosis. A myelogram was collected, as well as some serologies. The myelogram evidenced 45% lymphocytes with negative immunophenotyping for CD5 and CD7. Among other important tests in the elucidation of the case, positive serology for HTLV viruses was observed. A few days after admission, the patient evolved with decreased level of consciousness. Neurological exams were performed, inconclusively. The patient started hemodialysis for refractory hypercalcemia correction. LCR was performed and revealed infiltration in SNC by ATL cells. A treatment with AZT+INf was started, but the patient had an opportunistic infection and died one month later. **Conclusion:** The need for conventional chemotherapy prior to use of AZT/IFN to reduce tumor burden remains to be established, since no study has had a homogeneous sample. In Brazil, further studies are needed to improve survival in these patients.

445. LINFOMA PLASMABLÁSTICO NASAL COMO PRIMEIRA MANIFESTAÇÃO DE HIV: RELATO DE CASO

Ugino GAS, Monma TT, Bovolenta VDA, Aquino T, Paes RP, Rocha TMBS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Intrdução: Linfoma plasmablástico (LPB) apresentava relação expressiva com a infecção por HIV, sendo todos eles localizados em cavidade oral e mandíbula. Nas 2 últimas décadas, relatos de casos com acometimento extraoral e em indivíduos HIV negativos vêm sendo publicados na literatura. Classificado atualmente como um subtipo distinto do linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), o LPB surge na maioria dos casos em indivíduos previamente HIV positivos, com média de duração de 5 anos de infecção pelo HIV antes do diagnóstico de PBL. Geralmente está associado à rápida disseminação, prognóstico ruim e baixa resposta terapêutica. **Relato de caso:** J.B.L., 58 anos, solteiro, com quadro de epistaxe recorrente e congestão nasal associado à tumoração em região nasal de crescimento progressivo há 1 ano. Ao exame físico apresentava tumoração nasal com edema e hiperemia local sem outros achados. Biópsia da massa revelou processo linfoproliferativo de grandes células subtipo plasmablástico. A hibridização *in situ* para EBV mostrou-se negativa. Foram realizadas tomografias computadorizadas do corpo sem alterações. ELISA e Western Blot para HIV 1 e 2 mostraram-se positivos e com contagem de CD4 de 164 mm. Foi iniciado o esquema EPOCH, associado à quimioterapia intratecal. Paciente realizou esquema proposto e aguarda avaliação resposta. **Discussão:** Embora tal entidade possa se manifestar em indivíduos imunocompetentes, ou mesmo naqueles com estados de imunossupressão diversos como em pacientes submetidos a transplantes de órgãos sólidos e em idosos, a doença está associada majoritariamente à infecção pelo HIV, sendo considerada uma das doenças definidoras de AIDS. Embora ainda haja a predominância de LPB de cavidade oral, casos de LPB com manifestações extraorais têm aumentado em proporção. Sabe-se que normalmente os sítios extraorais mais acometidos são trato gastrointestinal, pele e linfonodos. Nosso caso ilustra algumas diferenças e particularidades como acometimento nasal, não associação ao vírus EBV e a característica que mais chama a atenção, que é a apresentação nasal como primeira manifestação do HIV. Pode-se concluir que este relato de caso, apesar de apresentar a maioria das características de acordo com o apresentado na literatura, mostra algumas diferenças e particularidades como o acometimento nasal, a não associação ao vírus EBV, mesmo com a positividade para HIV, e a característica que mais chama a atenção que é a apresentação nasal como primeira manifestação do HIV.

446. INFLUÊNCIA DO POLIMORFISMO NO GENE CYP1A1 NO DESENVOLVIMENTO DE LINFOMA NÃO HODGKIN EM PACIENTES ADULTOS NO HCI/INCA

Almeida CA[a], Brasil VID[b], Ferreira SN[a], Mesquita L[a], Barboza J[b], Vera-Lozada G[b], Otero U[b], Hassan R[b], Mello MSC[a,b]

[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: A incidência de linfoma não Hodgkin (LNH) aumenta cerca de 4% ao ano. O Instituto Nacional de Câncer estima, para o ano de 2016, 5.210 casos novos de LNH em homens e 5.030 em mulheres no Brasil, correspondendo a um risco de 5,27 casos novos a cada 100 mil homens e 4,88 para cada 100 mil mulheres. Os fatores de risco para o desenvolvimento dessa neoplasia são deficiência imunológica, infecção por HIV, EBV, HHV 8, HTLV-1 e *Helicobacter pylori*. Além disso, exposição a agrotóxicos, solventes, fertilizantes e a altos níveis de radiação ionizante têm sido

relacionados ao surgimento de LNH. **Objetivo:** Avaliar a exposição ocupacional a agentes químicos e a influência dos polimorfismos (SNP) no gene *CYP1A1* no desenvolvimento LNH. **Material e métodos**: Estudo caso-controle de base hospitalar. Critérios de exclusão: portador de HIV e câncer prévio. A genotipagem do gene *CYP1A1* foi realizada por PCR *real time*. Serão analisadas a influência do SNP e a exposição ocupacional aos solventes através do *odds ratio*. **Resultados:** Foram recrutados e entrevistados 215 pacientes com LNH incidente (casos) e 499 controles. A coleta de sangue foi efetuada em 128 casos e 250 controles, e os dados clínicos de 115 casos foram coletados nos prontuários. **Discussão:** Observou-se que 63,3% dos controles e 40,9% casos ingerem bebidas alcoólicas, apontando um efeito protetor no consumo de álcool. A prevalência de *H. pylori* foi de 3,9% nos casos, número menor do que o esperado, já que em países em desenvolvimento a prevalência é de 70% da população e 40% dos pacientes com LNH gástrico ter *H. pylori*. A análise histopatológica revelou que 84% dos casos são LNH de células B maduras, estando de acordo com a literatura. Casos com exposição à domissanitários e solventes por mais de 10 anos apresentaram uma chance aumentada de 1,71 e 1,96 de desenvolverem LNH, respectivamente. Esse resultado, assim como outros estudos internacionais, apontam que essas substâncias são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasias. A genotipagem de 74 casos e 110 controles mostrou que 2,7% dos pacientes e 1,81% dos controles apresentaram o alelo recessivo CC. Até o momento, a presença do polimorfismo *CYP1A1* na população estudada não parece estar relacionada com o aumento de risco de desenvolvimento de LNH. **Conclusão:** Há uma possível associação entre a exposição a solventes, domissanitários e agrotóxicos e o desenvolvimento de LNH. É necessário aumentar a amostra para determinar a influência do polimorfismo na metabolização dos agentes químicos e o risco de desenvolvimento de LNH.

447. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTROM E ESPLENECTOMIA: RELATO DE CASO

Silva AG[a], Trajano AMS[a], Norbiato RF[a], Tonetto FB[a], Lopes DS[a], Pereira LP[a], Nishimoto AR[b], Bressa RC[a,b], Bressa JAN[a,b]

[a] *Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Presidente Prudente, SP, Brasil*
[b] *Hospital Regional Presidente Prudente, Presidente Prudente, SP, Brasil*

Introdução: A macroglobulinemia de Waldenstrom (MW) faz parte do grupo de gamopatias monoclonais e foi descrita pela primeira vez por Waldenstrom, em 1944. Caracteriza-se por ser uma doença rara das células B e pela produção monoclonal de imunoglobulinas M (IgM). Pode manifestar-se clinicamente com fadiga, astenia, perda ponderal, sangramento purpúrico, linfoadenomegalia, hepatoesplenomegalia e alterações neurológicas, decorrentes geralmente da hiperviscosidade sanguínea. Relatado a história de um paciente que apresentava esplenomegalia persistente após esquema de quimioterapia, mas que evoluiu satisfatoriamente após esplenectomia. **Material e métodos:** Levantamento de prontuário, descrição e discussão de relato de caso com revisão bibliográfica em bancos de dados (Cochrane, PubMed). **Resultados:** Paciente do sexo masculino, 48 anos, natural e procedente de Panorama (SP). Em dezembro de 2013, foi encaminhado para o setor de Hematologia do HR de Presidente Prudente com esplenomegalia, pico monoclonal de IgM e histoplasmose disseminada, sendo então submetido a exames como hemograma, biópsia de medula e ultrassonografia de abdome, apresentando: leucopenia, neutropenia absoluta, plaquetopenia e anisocitose. A biopsia de medula óssea foi compatível com linfoma linfoplasmocítico. No ultrassom, apresentou esplenomegalia maciça, hepatomegalia, colecistopatia calculosa e litíase renal bilateral. Inicialmente fez uso de itraconazol para estabilizar a infecção por *histoplasma sp*. Depois foram propostos 8 ciclos de quimioterapia R-CHOP, em fevereiro de 2014, obtendo remissão parcial, pois persistia com citopenias e esplenomegalia. Em dezembro de 2015 houve piora do quadro clínico com esplenomegalia maciça, sintomas B, piora da neutropenia, anemia e plaquetopenia com necessidade transfusional, sendo iniciados 4 ciclos de FCR e resposta parcial com melhora das citopenias, mas esplenomegalia residual. Em maio de 2016 optou-se pela esplenectomia, pois paciente apresentou neutropenia grave. Este procedimento culminou com melhora significativa do quadro e o paciente evolui com hemograma normal. **Discussão:** O tratamento se dá, principalmente, por plasmaférese, com redução dos níveis circulantes de IgM e quimioterapia para inibição do crescimento tumoral, na MW sintomática. Alguns relatos, cuja quimioterapia convencional falhou, indicam que a remoção de um baço significativamente aumentado pode resultar numa diminuição acentuada da proteína monoclonal do soro. **Conclusão:** O presente relato mostra que na MW com esplenomegalia maciça, a esplenectomia pode ser um tratamento efetivo e alternativo que melhora significativamente o quadro clínico do paciente. A remoção de uma grande fonte de células produtoras de IgM e eliminação do hiperesplenismo podem, em parte, explicar os efeitos benéficos da esplenectomia em alguns pacientes com MW.

448. APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO DE LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO GRANDES CÉLULAS E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Teixeira R, Fernandes RA, Taveira D

Clínica Oncohemato, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Chamar a atenção sobre as manifestações clínicas iniciais de linfomas com adenopatias em cadeias ganglionares intraperitoneais. **Material e métodos:** Apresenta-se caso clínico diagnosticado por biópsia excisional de adenopatia Retroperitoneal, estadiamento e tratamento. **Resultados:** É apresentado caso clínico com resposta clínica completa após tratamento com Protocolo R-CHOP e a sua manutenção com rituximabe. **Discussão:** Faz-se a revisão bibliográfica sobre o tema e a importância da valorização dos achados de Imagenologia por tomografia computadorizada. **Conclusão:** Conclui-se pela essencial importância de biópsia excisional de adenopatias, em geral, principalmente as retroperitoneais.

449. APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO DE LINFOMA NÃO HODGKIN TIPO FOLICULAR E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Teixeira R, Fernandes RA, Taveira D

Clínica Oncohemato, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Como se trata de linfoma Indolente e que recai com muita frequência e sem ter remissões longas, descreve-se caso clínico tratado com várias linhas terapêuticas**. Material e Métodos:** Trata-se de caso clínico com tipo folicular, CD20 positivo que fez inicialmente o esquema RCHOP, em seguida, GEMOX, R-Bendamustina e agora com idelalisibe como resgate. **Resultados:** Apresentou remissões de média duração e sempre com seguimento por PET-CT oncológico, periodicamente; estadiamento foi completo, incluso com medula óssea. **Discussão:** São abordados os diversos aspectos do diagnóstico e tratamento, sem contemplar, até o momento, transplante de medula óssea. **Conclusão:** Conclui-se pela resposta clínica favorável e mais duradoura com medicamentos ainda não disponíveis no Brasil, por exemplo, bendamustina e idelalisibe.

450. ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DOS DIFERENTES SUBTIPOS DE LINFOMA EM UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA NO MUNICÍPIO DE JOÃO PESSOA (PB)

Pimenta FCF[a,b], Cruz LCBD[b], Caminha BL[a], Vieira GHNR[a], Neto JFB[a], Farias DN[a], Albuquerque TM[a], Braga GP[a], Vieira AENR[a], Netto JC[a]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil*

Objetivos: Realizar um levantamento da incidência e da prevalência dos principais subtipos de linfoma diagnosticados na Paraíba, proporcionando uma base populacional de relevância local. **Material e métodos:** Trata-se de um estudo com desenho descritivo retrospectivo e transversal, do tipo observacional de prevalência, realizado no serviço de referência microrregional do Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa (PB). A amostra foi composta por todos os pacientes do serviço de Hematologia do Hospital Napoleão Laureano com diagnóstico histopatológico e imuno-histoquímico positivo para linfoma, vivos ou mortos, diagnosticados desde janeiro de 2011 a dezembro de 2015. A coleta de dados foi realizada através do acesso aos prontuários dos voluntários, utilizando-se apenas do Microsoft Excel 2016® para construção do banco de dados e realização da estatística descritiva. **Resultados:** Ao final, a amostra foi composta por 130 voluntários, sendo 96 linfomas não Hodgkin (LNH) e 34 linfomas de Hodgkin (LH); 79 homens e 51 mulheres; 36 idosos com mais de 60 anos de idade e 94 voluntários com menos de 60 anos de idade. Os subtipos mais prevalentes foram o linfoma difuso de grandes células B (33,07%) e o LH clássico esclerose nodular (21,53%). Quanto à incidência, o ano de 2015 foi o que teve maior número de casos, somando 31 LNH e

17 LH, seguido pelo ano de 2014 (21 LNH e 4 LH). **Discussão:** É sabido que, para garantir a terapêutica correta de qualquer patologia, estimativas precisas, associadas a um rigoroso controle de qualidade dos dados, são necessárias antes mesmo da análise de sobrevida a ser realizada (LI; MOORE; ABELA, 2014). Porém, não se encontra na literatura atual levantamento semelhante a respeito desta temática no estado da Paraíba, ou até mesmo na região Nordeste. Mesmo assim, nossos resultados concordam com a literatura internacional. Autores como Smith et al. (2015) e Morton et al. (2006) também relatam maior frequência no sexo masculino para a maioria dos subtipos de linfoma, com exceção dos linfomas de Hodgkin, mais encontrado na população jovem e com uma razão de sexo mais igualitária, assim como em nosso estudo. Os subtipos mais frequentemente encontrados também são o LNH difuso de grandes células B e o LH clássico esclerose nodular para ambos os autores. Entretanto, nosso estudo parece sinalizar uma incidência maior de LNH em populações mais jovens, diferentemente do que foi encontrado em americanos por Morton et al. (2006) e em europeus por Sant et al. (2010). Quanto à incidência, percebemos em nosso estudo um grande aumento no número de casos em 2015. Os anos de 2011 a 2014 permaneceram com incidência aproximadamente constante, com leve aumento em 2014. Tal pico de casos no último ano na PB permanece inexplicado para esse estudo. **Conclusão:** Embora a população paraibana seja bastante diferente em relação ao resto do Brasil, tanto cultural quanto socioeconomicamente, nosso estudo encontrou resultados bastante semelhantes à literatura internacional, porém com diagnósticos em população mais jovem e mais frequentes nos últimos dois anos. Assim, deve-se colocar a importância desse tipo de estudo para a população local, trazendo uma ideia informativa de base populacional, oferecendo subsídios a novas pesquisas, direcionando hipóteses etiológicas e planejamentos futuros de serviços de cuidado à saúde.

451. EVALUATION OF TRANSCRIPTION FACTORS STAT-1, STAT-3, AND T-BET IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA

Calado ML, Souza BMB, Vito FB, Moraes-Souza H

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

Introduction: Adaptive cell-mediated immunity is one of the main mechanisms of action against tumor cells. T-bet is an essential transcription factor for Th1 cell differentiation. These cells act by IFN- secretion and, in response to IFN- production, some transcription factors are also activated, including STAT-1 and STAT-3, which play opposite roles in tumorigenesis. STAT-1 triggers pro-apoptotic responses and acts as a tumor suppressor; whereas STAT-3 acts on the anti-apoptotic response and is considered an oncogene in several hematological malignancies. **Objectives:** Quantify the expression of T-bet, STAT-1, and STAT-3 transcription factors in patients with non-Hodgkin lymphoma (NHL) and compare the results with healthy subjects. **Materials and methods:** This study evaluated 17 NHL patients (mean age 53 years) at diagnosis and 21 healthy subjects (mean age 58 years). The quantification of mRNA transcripts of T-bet, STAT-1, and STAT-3 genes was performed by real time PCR using TaqMan® probes. **Results:** NHL patients showed significantly lower expression of T-bet and STAT-3 genes, approximately half of that found in controls (RQ = 0.4 p = 0.034 and RQ= 0.5 p = 0.029, respectively). When the patients were subdivided by the degree of disease's malignancy, it was found that patients with high grade-NHL and low grade-NHL similarly showed an approximate two-fold reduction in the expression of STAT-1, STAT-3, and T-bet compared to the control group. **Discussion:** The authors believe that the decrease in T-bet expression found in this study reflects a change in the Th1 response pattern, with consequent ineffective response against tumor cells. Similar results have been reported in the literature for patients with diffuse large B-cell NHL and also in other solid tumor types. Contrary to expectations, an opposite regulation in the expression of STAT-1 and STAT-3 was not observed. Previous studies showed that STAT-3 is associated with the transformation process of neoplastic cells and tumor progression, with its overexpression in the tumor microenvironment. The present data show that this is not reflected in the peripheral blood, since this study found a reduction in STAT-3 expression. The lower expression of STAT-3 is associated with a better prognosis in patients with diffuse large B-cell NHL. According to this statement, patients analyzed in this study could be associated with less aggressive cases. The prospective analysis to evaluate the survival and therapeutic response of these patients may clarify this hypothesis. **Conclusion:** The NHL patients had a significant reduction in the expression of STAT-3 and T-bet compared to healthy individuals. Additionally, there is a need to identify other factors involved in the response against tumor cells, such as expression of cytokines involved in stimulation of transcription factors studied here. **Funding:** FAPEMIG, UFTM and CAPES.

452. LINFOMA DE CÉLULAS NK/T: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Gouveia MC, Vasconcelos KDB, Borducchi DMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: O linfoma de células NK/T tipo nasal (LNKTN) é comum em países asiáticos e em populações nativas das Américas Central e do Sul, com predomínio no sexo masculino e pico de incidência na 5ª década. É conhecido pelo processo destrutivo de partes moles do trato respiratório superior, evolução da doença com extensão regional e disseminação sistêmica. O prognóstico é variável, com alguns pacientes respondendo bem ao tratamento e outros com doença disseminada, evoluindo a óbito a despeito de terapias agressivas. **Relato de caso:** Paciente masculino, 46 anos, procurou a dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC queixando-se de lesões em pele há 5 meses, acompanhadas de emagrecimento, febre, disfagia e dispneia. As lesões eram eritemato infiltrativas arredondadas e não pruriginosas na face, tronco, pênis, membros superiores e inferiores. Sua biópsia evidenciou infiltrado perivascular na derme por linfócitos com perfil imuno-histoquímico compatível com linfoma de células T/NK (CD3, CD30 e CD56 positivos), sendo encaminhado à Hematologia do Hospital Mário Covas. Além das alterações observadas anteriormente, na oroscopia evidenciava-se edema amigdaliano com placas purululentas, petéquias e rinorraia posterior. Realizada nasofibroscopia, em que se observou lesão polipoide em fossanasal direita, a qual foi biopsiada e compatível com LNKTN. Com a melhora da infecção, o paciente iniciou quimioterapia (esquema SMILE – metotrexato, dexametasona, ifosfamida, mesna e etoposídeo). No NADIR, apresentou neutropenia febril com cultura positiva para *Klebisiella pneumoniae* pan-resistente. Apesar de iniciada antibioticoterapia de amplo espectro, paciente evoluiu com choque séptico, vindo a óbito em abril de 2016**. Discussão:** Devido à baixa incidência dos LNKTN, não há estudos controlados e randomizados sobre o tema, resultando na falta de consenso no tratamento desta doença. Assim, o intuito desse relato é ilustrar um caso raro e de mau prognóstico pela doença disseminada, em que as recomendações de tratamento são baseadas em revisões de série de casos, com suas limitações. O fundamental é o diagnóstico precoce, quando os pacientes têm melhores respostas e maiores taxas de sobrevida.

453. LINFOMA LINFOPLASMOCÍTICO COM PARAPROTEINEMIA IGA – ASPECTOS CLÍNICOS E LABORATORIAIS

Goncalves MV[a], Pereira AD[b], Silva ACT[a], Souza RRF[c], Takao TT[a], Sandes AF[a]

[a] *Setor de Hematologia e Citometria de Fluxo, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Setor de Biologia Molecular, Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: Linfoma linfoplasmocítico (LLP) é uma neoplasia de células B maduras de baixo grau que apresenta um espectro de maturação de linfócitos B, desde linfócitos pequenos até plasmócitos. A incidência é de 0,3 : 100.000 pessoas/ano, sendo responsável por cerca de 1-2% dos linfomas B. Ocorre em adultos com idade mediana de 60 anos com discreto predomínio do sexo masculino. Acomete principalmente medula óssea (MO) e baço, podendo infiltrar linfonodos e regiões extranodais. As principais características clínicas são hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, citopenias e infecções recorrentes, associados a sintomas relacionados à paraproteinemia, como hiperviscosidade, crioglubulinemia e neuropatia desmielinizante. A grande maioria dos casos corresponde à síndrome clínica de macroglobulinemia de Waldenström (MW), associada à hipergamaglobulinemia clonal do tipo IgM, embora em menos de 5% dos casos possa estar associado à paraproteinemias não IgM, como IgG e mais raramente IgA. Contudo, há um pequeno número de casos de LPL não IgM relatados na literatura e pouco se sabe sobre as características biológicas e evolução clínica destes pacientes. Desta forma, o objetivo do presente estudo é descrever as características clínicas e laboratoriais de um caso

diagnosticado como LPL IgA. **Relato de caso:** Mulher, 72 anos, com fratura do colo de fêmur direito após queda de própria altura, apresentou anemia e pico monoclonal nos exames pré-operatórios. Não apresentava linfonodomegalias e esplenomegalia. O hemograma demonstrou hemoglobina de 9 g/dL; leucócitos de 16,510⁹/L (neutrófilos: 15,310⁹/L; linfócitos: 0,710⁹/L) e plaquetas de 4.9710⁹/L, com presença de rouleaux. A imunoeletroforese detectou 2 componentes monoclonais identificados como IgA lambda e lambda livre, com concentração de 0,11 g/dL. A dosagem de IgA foi de 3470 g/dL e IgM de 40 mg/dL. O mielograma demonstrou 32% de linfócitos com alta relação núcleo-citoplasmática e diferenciação linfoplasmocítica e 4% de plasmócitos. A imunofenotipagem da MO demonstrou 28% de linfócitos B clonais (CD19+/ CD20+/ FMC-7+/ CD38+fraco/ CD10-/ CD5-/ Lambda+/ IgA+) e 3,5% de plasmócitos clonais (CD38++/ CD138+/ CD19+/ CD45+/ CD56-/ Lambda+/ IgA+). O estudo citogenético-molecular (FISH) da MO demonstrou a presença de apenas um sinal da região 6q23.3 em 18 das 200 intérfases analisadas. A pesquisa da mutação *MYD88 L265P* foi positiva, dando suporte ao diagnóstico final de LPL IgA. **Discussão:** O diagnóstico de LPL não IgM é desafiador, uma vez que apresenta importante sobreposição morfológica e imunofenotípica com outras entidades, especialmente o linfoma de zona marginal e mieloma múltiplo (MM). A presença tanto de linfócitos B clonais como de plasmócitos clonais com ausência de fenótipos aberrantes associados à mieloma (e.g., expressão de CD56, perda de expressão de CD19 e CD45) exclui a hipótese diagnóstica de MM e é comumente encontrada em casos de LPL. Além disso, deleção do braço longo do cromossomo 6 é encontrada em mais da metade dos casos de LPL, embora não seja um achado específico. A mutação *MYD88* L265P auxilia no diagnóstico final, uma vez que ela é identificada em 90-95% dos casos de MW e raramente detectada em outros linfomas B de baixo grau. LPL IgA representa uma rara forma de apresentação clínica desta entidade. O caso relatado apresenta características clínicas e biológicas similares aos casos clássicos de LPL-IgM.

454. LINFOMA NÃO HODGKIN DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO DE PELE, *LEG TYPE*, COM INFILTRAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Dalfeor R, Beteille EA, Vidal DR, Bokel JPB, Guaraná M, Araújo AC, Solza C

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: O linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B (LNH DGCB) primário de pele, *leg type*, constitui 4% dos linfomas cutâneos primários. As manifestações clínicas se caracterizam principalmente por lesão tumoral nos membros inferiores, podendo ser solitária (mais comum) ou múltipla. A recaída é frequente, assim como disseminação extracutânea. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com LNH DGCB primário de pele, *leg type*, com infiltração do sistema nervoso central e revisão da literatura. **Metodologia:** Análise de prontuário com levantamento de dados clínicos, laboratoriais e revisão da literatura na base de dados PubMed. **Resultado**: T.S.F., masculino, 74 anos, apresentando lesão ulcerada no membro inferior esquerdo associado a múltiplos nódulos hiperemiados em tronco e dorso que evoluíram ao longo de um ano. Neste período, apresentou perda ponderal e astenia. Encaminhado à hematologia com biópsia de pele cujo laudo histopatológico mostrou LNH DGCB, *leg type*. Nos 15 dias prévios à consulta, evoluiu com diplopia e cefaleia frontal, sendo evidenciada infiltração do sistema nervoso central na imunofenotipagem do líquor. Realizado estadiamento e iniciado esquema quimioterápico com R-CHOP e metotrexate intratecal 2 vezes na semana. **Discussão:** Os linfomas cutâneos primários de células B representam 20-25% dos linfomas cutâneos primários e são divididos em 5 grupos: (1) linfoma de células B da zona marginal; (2) linfoma cutâneo centrofolicular; (3) linfoma cutâneo primário difuso de grandes células B, *leg type*; (4) linfoma cutâneo primário difuso de grande célula B, não especificado; e (5) linfoma cutâneo primário intravascular de grande célula B. O diagnóstico é feito através da biópsia com estudo imuno-histoquímico (positividade para CD19, CD20, CD22 e CD79a) e correlação clinicoradiológica para excluir outros sítios e caracterizar a pele como o primário. **Conclusão:** Linfomas cutâneos de células B são neoplasias raras, que se apresentam principalmente com lesão única nos membros inferiores. Descrevemos um caso atípico de LNH DGCB primário de pele, *leg type*, com múltiplas lesões, disseminação extracutânea e diagnóstico tardio. A relevância da apresentação deste caso se relaciona com a baixa frequência de envolvimento de sistema nervoso central como descrito na literatura e ressalta a importância do diagnóstico precoce, prevenindo assim a progressão da doença.

455. ESTRONGILOIDÍASE ESOFÁGICA: RELATO DE CASO DE PACIENTE EM QUIMIOTERAPIA POR DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA

Ayoub FL, Dias GMFS, Linhares FDS, Delboni G, Gomes PTO, Junior JAS, Neto ALA, Eduardo JM

Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Relatar o caso de acometimento esofágico em paciente neutropênico pós-quimioterapia. **Material e métodos:** Levantamento de dados do paciente em prontuário de internações hospitalares do Hospital do Servidor Público Municipal, além de revisão bibliográfica. **Resultados:** Paciente E.L.S, sexo masculino, 62 anos, hipertenso e tabagista. Procurou o ambulatório de hematologia em agosto de 2015 para investigação de bicitopenia (anemia e plaquetopenia) associada a pico monoclonal. Aventada hipótese de mieloma múltiplo, sendo iniciado dexametasona 12 mg/dia e solicitado exames diagnósticos. Paciente perdeu o seguimento por 2 meses e, retornando ao serviço, foram realizados biópsia de medula óssea, mielograma com imunofenotipagem e citogenética, sendo diagnosticando linfoma difuso de grandes células B estadio IV B. Optou-se por realizar esquema de quimioterapia com ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CVP) e posterior desmame de corticoide, visto que o paciente manteve o uso do dexametasona inadvertidamente por tempo prolongado até recuperarmos o seguimento clínico. Após 21 dias, foi internado por queixas de odinofagia, astenia e fadiga, com laboratório inicial evidenciando linfopenia com neutropenia, sendo realizada endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia que mostrou uma esofagite crônica com erosões agudas esparsas e negativa para células neoplásicas. Aventadas as hipóteses de herpes esofágica ou apresentação atípica de candidíase, sendo iniciado aciclovir e fluconazol e analgesia. Alta após 5 dias por melhora clínica com instruções de continuar o uso dos medicamentos prescritos em casa. Uma semana após, paciente retornou ao HSPM e foi readmitido para internação em enfermaria com quadro de náuseas e vômitos de repetição, além de queda do estado geral. Repetida a EDA que demonstrou pangastrite enantemática moderada, inúmeras infiltrações e ulcerações em bulbo e segunda porção do duodeno de fundo cruento com mucosa difusamente nacarada e estase de líquido bilioso de odor fétido. Ampliado o aspecto aspecto antiviral (aciclovir por ganciclovir), objetivando cobertura para esofagite por citomegalovírus. No 3º dia houve piora clínica importante, sendo encaminhado à sala de emergência, iniciado antibioticoterapia de amplo aspectro evoluindo para sepse grave e choque séptico. Evoluiu para o óbito após 17 dias do início dos sintomas. A biópsia esofágica revelou parasitose de mucosa entérica, compatível com infecção por estrongiloides. **Discussão:** Estrongiloidíase disseminada usualmente se desenvolve em vigência de imunossupressão. Este quadro se associa com morbidade e mortalidade significantes. A taxa de mortalidade em estrongiloidíase disseminada é maior do que 77% em imunossuprimidos. O tratamento/profilaxia da estrongiloidíase inclui fármacos como albendazol, tiabendazol e ivermectina. A eficácia e a segurança da ivermectina e do tiabendazol foram avaliadas para a cura da estrongiloidíase por ensaio clínico randomizado. Embora o tiabendazol seja mais eficaz (95% × 86%), a ivermectina é considerada o tratamento de escolha, por ser mais bem tolerada. **Conclusão:** Embora incomum, a hipótese diagnóstica de estrongiloidíase esofágica deve ser levantada em vigência de imunossupressão associada a altas doses de corticoterapia em pacientes que apresentam síndrome disfágica no período de nadir da quimioterapia.

456. MICOSE FUNGOIDE REFRATÁRIA A MÚLTIPLAS TERAPIAS: RELATO DE CASO

Negreiros ACV, Pinto HC, Aroucha AQMS, Brandão RA, Costa MFH

Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil

Objetivo: Relatar um caso clínico de micose fungoide (MF) refratário a múltiplos tratamentos acompanhado pelo serviço de hematologia do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife (PE), apresentando os diferentes esquemas terapêuticos disponíveis na instituição para MF. **Material e métodos:** Realizada coleta de dados clínicos e laboratoriais do prontuário do paciente e revisão bibliográfica.

Resultados: Paciente, masculino, 60 anos, com diagnóstico de MF há 3 anos, realizou tratamento com metrotexate em baixa dose, interferon + PUVA, PUVA, corticosteroides, CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina e prednisona), ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposideo), GEMOX (gencitabina e oxaliplatina), radioterapia local com feixe de elétrons, sendo refratário a todos os esquemas terapêuticos. Devido ao estágio avançado da doença, com limitação funcional e acometimento severo de membros inferiores e linfonodal inguinal, foi definido cuidados paliativos, vindo a falecer devido a complicações infecciosas. **Discussão:** Os linfomas cutâneos de células T primários (LCCT) são caracterizados como neoplasias linfocíticas com manifestações primárias na pele. A MF é a variante mais comum dos LCCT, representando cerca de 50% dos casos e 3,9% de todos os linfomas não Hodgkin. É caracterizada por proliferação maligna das células T de memória do fenótipo *helper* (CD4+ CD45RO+), o que torna o paciente imunocomprometido desde os estágios iniciais da doença. Doença rara, predominante em homens, com incidência anual de 0,5 caso/100.000 pessoas e idade média ao diagnóstico de 55 anos. Possui etiologia desconhecida, apesar de indícios de relação com agentes infecciosos. Inicialmente, as lesões apresentam um caráter pouco específico, semelhante a dermatoses inflamatórias, com localização preferencial em áreas pouco expostas ao sol (nádegas, axilas, regiões inguinal e inframamária). Em fase inicial, representa um desafio diagnóstico, por cursoinsidioso e quadro histopatológico inespecífico. O diagnóstico costuma ser tardio e tem como base a combinação da lesão clínica e histopatologia. O tratamento inclui a terapia direcionada para pele (TDP) e terapia sistêmica (TS), usadas isoladamente ou combinadas. Nos estágios iniciais, recomenda-se a TDP (corticoides e retinoidestópicos, mostarda nitrogenada, fototerapia ou radiação local/ total). Estágios avançados ou doença agressiva podem ser tratados com a combinação de TDP e TS (retinoides sistêmicos, inibidores da histona deacetilase, interferon, metotrexate, quimioterapias combinadas, entre outros). Pacientes cuja doença não pode ser adequadamente controlada com agentes de baixa toxicidade ou que desenvolvem forma agressiva refratária, devem ser avaliados como candidatos a transplante alogênico de células hematopoiéticas, considerada única alternativa curativa para MF avançada. A decisão da terapia inicial depende do estadiamentoao diagnóstico, experiência do profissional com cada agente terapêutico e perfil de efeitos colaterais. O prognóstico do paciente com MF depende fundamentalmente do estadiamento ao diagnóstico. Cerca de 50% das mortes são resultantes de infecção. **Conclusão:** Neste caso, vê-se a real dificuldade existente no diagnóstico e, principalmente, no tratamento da MF, sendo também limitado pelo atual aparato terapêutico disponível em nosso país.

457. LINFOMA ANAPLÁSICO DE GRANDES CÉLULAS NA MAMA ASSOCIADO A IMPLANTE DE SILICONE: RELATO DE CASO

Zacchi FFS, Stiepcich MMA, Aguillar VLN, Aracava MM, Chauffaille ML, Sandes AF

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Linfoma primário de mama é uma doença rara – 0,04 a 1% de todos os tumores malignos da mama – a grande maioria representada por linfomas de células B. Linfomas de células T são ainda menos comuns e alguns têm sido descritos em associação com implantes mamários, principalmente os de silicone texturizados (linfoma anaplásico de grandes células associado a implante mamário – LAGCi). A provável patogênese é que sejam decorrentes de processo inflamatório crônico devido ao atrito repetitivo da textura do elastômero com a cápsula adjacente. O achado clínico mais frequente é o seroma tardio recidivante. O objetivo deste trabalho foi relatar o caso de uma paciente com linfoma anaplásico de grandes células associado a implante mamário com apresentação clínico-radiológica peculiar. **Material e métodos:** As informações contidas nesse trabalho foram obtidas por meio de exames diagnósticos e revisão do prontuário. **Relato de caso:** Paciente de 72 anos, com antecedente de mastectomia preservadora de pele à esquerda há 6 anos por carcinoma ductal invasivo, referia ter aumento acentuado e progressivo do volume da mama reconstruída há 2 semanas, sem sintomas ou sinais sistêmicos. A paciente foi submetida a ultrassonografia, que mostrou grande quantidade de líquido em volta do implante, com material ecogênico no interior de aspecto arborescente, sem fluxo detectável ao Power Doppler. No líquido obtido por punção aspirativa guiada por US havia células atípicas. Os exames imuno-histoquímico, imunofenotípico e citogenético confirmaram o diagnóstico de LAGCi. A imunofenotipagem por citometria de fluxo demonstrou a presença de 55% de células hematopoéticas de elevado tamanho celular que expressam os antígenos CD30 de elevada intensidade, CD45, HLA-DR, CD25 e CD81, em associação aos marcadores linfoides T CD2, CD8 e CD26. As células de interesse não expressaram os antígenos CD3 (superfície e intracitoplasmático), CD4, CD5 e CD7, nem marcadores de células precursoras CD34, TdT nuclear e CD1a. O exame citogético realizado evidenciou um cariótipo hipotriploide (avaliado em 20 metáfases), com as seguintes alterações: número de cromossomos de 65 a 68; dissomia dos cromossomos 3, 14, 15, 16, 20 e 22; tetrassomia dos cromossomos 2, 11, 12, 17, 18 e 19; monossomia do cromossomo 21; material adicional no braço longo dos cromossomos 1, 13 e 18; isocromossomo do braço curto do cromossomo 6; isocromossomo do braço longo do cromossomo 7; e cromossomo marcador de tamanho semelhante a um cromossomodo grupo F e minuto. A paciente foi submetida à retirada do implante e capsulectomia total. O PET-CT foi normal, sem evidências de linfadenomegalia ou infiltração de fígado ou medula óssea (estádio I – T1, N0, M0). Não houve indicação oncológica de radioterapia ou quimioterapia. **Discussão e conclusão:** A apresentação clínico-radiológica peculiar deve alertar os médicos sobre esta entidade, pois a baixa celularidade da neoplasia no exame citológico do líquido periprótese pode dificultar o diagnóstico precoce e a conduta cirúrgica adequada (capsulectomia), fatores primordiais para o controle efetivo da doença. No estádio inicial, o prognóstico do LAGCi é descrito como excelente.

458. EVALUATION OF THE CYTOTOXIC RESPONSE MEDIATED BY PERFORIN, GRANZYME B, AND FAS IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA

Souza BMB, Vito FB, Calado ML, Silva MV, Rodrigues-Júnior V, Oliveira LR, Moraes-Souza H

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

Introduction: Cytotoxic T lymphocytes (CTL) and natural killer (NK) cells destroy tumor cells by two mechanisms: by the action of cytolytic proteins such as perforin and granzymes, and by interaction of Fas death receptor with its ligand, resulting in apoptosis of the target cell. **Objective:** To quantify the intracellular expression of perforin and granzyme B in CTLs and NK cells, as well as gene expression of perforin, granzyme B, and Fas in patients with non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Materials and methods:** The authors evaluated 12 NHL patients at diagnosis and 20 healthy individuals. Intracellular quantification was performed by flow cytometry and gene expression by real time PCR using TaqMan® probes. **Results:** This study observed both a greater number of CTLs expressing perforin (64.9% *vs.* 48.3%, $p = 0.027$) and activated CTLs (co-expression of CD8 and CD69) in NHL patients ($p = 0.030$). The number of NK cells expressing perforin was similar between the groups. However the amount of protein per cell was lower in patients (44.95 *vs.* 79.40 $p = 0.027$) and, when classified by degree of malignancy, this decrease was even more pronounced in patients with high-grade NHL ($p = 0.015$). Regarding granzyme B, no significant differences were observed. The number of perforin, granzyme B, and Fas transcripts was approximately two times higher in NHL patients than in controls ($RQ = 1.8$ $p = 0.0051$, $RQ = 1.6$ $p = 0.076$ and $RQ = 2.4$ $p = 0.0034$, respectively). Patients with high-grade NHL had significantly higher number of perforin, granzyme B, and Fas transcripts compared to the control group and higher levels of perforin transcripts compared to patients with low-grade NHL. **Discussion:** It is believed that the findings concerning the CTLs reflect its performance against tumor cells, *i.e.*, the presence of more activated cells expressing perforin, with an even higher expression in high-grade NHL cases that have a more aggressive form of the disease, which would require a heightened immune response. Unlike that observed in CTLs, NK cells showed a lower intracellular expression of perforin. It is known that the activity of NK cells can be modified by the tumor microenvironment, and the reduction of the cytotoxicity of NK cells in NHL patients has been associated with more aggressive forms and advanced stage of the disease. The expression of inhibitory KIRS was reported in cutaneous lymphomas, and these receptors act by inhibiting the activity of NK cells. Similar mechanisms could be inhibiting the NK cells from NHL patients. Another hypothesis would be that, despite the increased gene expression of perforin, the response of NK cells against the tumor cells would be consuming the protein present in the granule, thereby decreasing the intracellular amount. **Conclusion:** NHL patients have an increased gene expression of perforin, granzyme B, and Fas, even more pronounced in aggressive forms of the disease. It was also clear there is a distinct pattern

of immune response between CTLs and NK cells against this neoplasm, which remains to be elucidated. **Funding:** FAPEMIG, UFTM, CAPES.

459. MALÁRIA TRANSFUSIONAL: RELATO DE UM CASO EM PACIENTE COM ANEMIA FALCIFORME DE REGIÃO NÃO ENDÊMICA

Farias MC[a], Fonseca GSVC[a], Rinaldi AR[b], Lassalla M[b], Suganuma L[a], Mendrone-Junior A[c], Fonseca GHH[a], Gualandro SFM[a], Rocha V[a]

[a] *Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Serviço de Hematologia, Citologia e Genética, Divisão de Laboratório Central, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Fundação Pró-Sangue, Hemocentro de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivos: Relatar um caso de malária transfusional em paciente com anemia falciforme (AF) acompanhado no HC-FMUSP. **Relato de caso**. Paciente com AF, homem, 27 anos, procedente de São Paulo, negro, foi admitido no hospital-dia com quadro de febre intermitente há 6 dias. Também apresentava astenia, cefaleia occipital, dorsalgia e dor abdominal difusa. O paciente faz acompanhamento desde os 6 meses de vida e, desde os 12 anos, encontra-se em programa transfusional com eritrocitoaférese (EA) mensal para profilaxia secundária de acidente vascular cerebral. Ao exame, apresentava sopro sistólico mitral 3/6 antigo e os exames laboratoriais evidenciaram Hb: 10,7 g/dL; leucócitos: 12.200 cels/mm^3; HbS: 37,2%; proteína C-reativa (PCR): 15,5 mg/L (normal < 5); radiografia do tórax e urina tipo 1 sem alterações e demais exames sem sinais de disfunção orgânica. Foram coletadas culturas, suspensa programação de nova EA e iniciado levofloxacino 500 mg/dia empírico. Após 2 dias, o paciente apresentou novo episódio febril e astenia. Novo exame clínico encontrava-se inalterado e os exames laboratoriais demonstraram piora da atividade inflamatória, sendo optado por realizar internação hospitalar para proceder investigação e administrar ceftriaxone endovenoso. Durante a internação, foram realizadas sorologias, pesquisas de autoimunidade, ecocardiograma transtorácico, tomografia computadorizada (TC) de seios da face até pelve, sem achados diagnósicos. Após 7 dias, paciente ainda mantinha febre com intervalos regulares de 48 horas, referia resolução das demais queixas e apresentou marcante redução da atividade inflamatória, sendo optado por seguir investigação ambulatorial e reintroduzir levofloxacino oral até completar 14 dias. As culturas fecharam negativas e cintilografia óssea não identificou processo infeccioso. Após 23 dias do primeiro contato com o HD, mantendo síndrome febril, hemograma realizado para consulta médica evidenciou inclusões suspeitas de malária em raras hemácias. Foi confirmada infecção pelo *Plasmodium malariae* e iniciado tratamento com cloroquina. As áreas endêmicas para malária têm populações com maior prevalência do gene HbS. Índivíduos heterozigotos possuem uma certa resistência à malária. Através da falcização das hemácias infectadas que são rapidamente clareadas pelo sistema fagocitário-mononuclear, o ciclo esquizogônico é interrompido e a parasitemia controlada, gerando uma marcante redução na incidência de formas graves e óbitos por malária. Entretanto, indivíduos com AF, ao contrário dos heterozigotos AS, quando infectados, costumam apresentar quadros graves, pois há aumento de crises álgicas e sequestros, assim como, estes indivíduos têm o seu sistema fagocitário-mononuclear prejudicado pela asplenia funcional e/ou autoesplenectomia. A Portaria Nacional de Procedimentos Hemoterápicos estabelece critérios diferenciados para triagem de doadores de acordo com as áreas endêmicas e não endêmicas, mas casos como o relatado acima e relatos de malária autóctone no litoral de São Paulo nos alertam para importância deste diagnóstico diferencial em populações de risco para quadros graves em regiões não endêmicas. A malária transfusional é um importante diagnóstico diferencial em indivíduos com AF em terapia transfusional com febre de origem indeterminada em regiões não endêmicas.

460. LINFOMA HYDROA-VACCINIFORME-LIKE: RELATO DE CASO

Correia CWB[a], Farias SKX[b], Correia MCB[a], Brandão RA[a], Vieira JO[a], Costa MFH[a]

[a] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever um tipo raro de linfoma num paciente do sexo masculino adulto. **Método**: Realizado coleta de dados no prontuário do paciente e revisão de literatura. **Resultado**: Sexo masculino, 29 anos, mototaxista, encaminhado pela dermatologia para acompanhamento de lesões bolhosas com posterior ulceração e necrose nos membros e tronco, febre e adenomegalias. Refere que desde a infância possuía hipersensibilidade a picada de insetos e aos 22 anos apresentou lesão ulcerada em cotovelo direito que evoluíram para membros e tronco, sendo tratado com glucantime^R, com melhora transitória. Na dermatologia do HC-UFPE foi realizado biópsia da lesão compatível com proliferação linfoide atípica com eosinofilia e angiocentricidade – paniculite necrotizante com infiltrado inflamatorio polimorfo, com concentrações atípicas perivasculares CD3, CD56, CD10 e CD30, com positividade focal para EBV – linfoma cutâneo de células T do tipo Hydroa-vacciniforme. Transferido para o Serviço de Hematologia, foi submetido a estadiamento com tomografias de pescoço, tórax, abdome total com esplenomegalia homogênea. Possuía PCR para o DNA EBV positivo e anti-VCA IgG reagente, com DHL, TGO, TGP elevados. Iniciado prednisona (1 mg/kg/dia) + cloroquina 200 mg ao dia, apresentou melhora inicial das lesões cutâneas, porém no desmame da corticoterapia, as lesões progrediram. Foi submetido ao PET-CT que evidenciou doença linfoproliferativa em atividade em cadeias nodais supra e infradiafragmáticas. Decidido iniciar tratamento com poliquimioterapia CHOP, porém no D20 do 1 ciclo, apresentou neutropenia febril severa (100 neutrófilos) e quadro de sinusite fúngica. Antifúngico foi associado a tratamento polimicrobiano com posterior melhora clínica e radiológica. Tendo em vista a gravidade da infecção, optado por troca de esquema para uso de interferon 5.000.000 UI 3x/semana. Ainda sem resposta, apresentou edema periorbitário, investigado com TAC de órbitas, sem infiltração ao exame de imagem com regressão espontânea. Atualmente em uso de interferon, prednisona e cloroquina, mas segue sem resposta satisfatória. **Discussão:** Linfoma HV-*like* é um linfoma de células T periférico raro, mais diagnosticado em crianças e se caracteriza por lesões dérmicas pápulovesiculares, crostosas e com edema, em áreas expostas ao sol. Clinicamente pode haver linfonodomegalias, febre, hepatoesplenomegalia e elevação de transaminases. Devido a sua raridade, o tratamento é controverso, com diferentes esquemas terapêuticos nos diversos centros. O interferon alpha é a terapia de escolha na maioria dos centros, podendo ser usado em associação com corticosteroides para alivio dos sintomas. A poliquimioterapia não é utilizada com frequência e apenas 30% dos pacientes atingem resposta satisfatória. Os pacientes devem ser acompanhados com exames de imagem e com titulações da viremia do EBV, uma vez que altos títulos predizem pior desfecho e respostas ao tratamento. Os relatos encontrados na literatura são escassos, mais relacionados a faixa etária de crianças, mais frequentes em asiáticos, na Américas Central e do Sul e na grande maioria a resposta a diversos tratamentos não é satisfatória. Este relato visa ilustrar a raridade do caso e a dificuldade em obter resultados satisfatórios diante da ausência de protocolos estabelecidos mundialmente.

461. ACOMETIMENTO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO: RELATO DE CASO

Cruz LCBD[a,b], Fernandes MACF[a,b], Vieira GHNR[a], Caminha BL[a], Neto JFB[a], Farias DN[a], Braga GP[a], Medeiros KMP[a], Vieira AENR[a], Pimenta MBF[c]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil*

Introdução: O linfoma de células do manto (LCM) é um subtipo de linfoma não Hodgkin resultante da proliferação de células B maduras. Representa cerca de 6% de todos os linfomas não Hodgkin e acomete principalmente homens com mais de 60 anos. Caracteriza-se pela translocação dos cromossomos 11 e 14, que leva ao aumento na expressão de ciclina D1, importante no controle do ciclo celular. O envolvimento do sistema nervoso central em LCM é incomum e tardio que agrava ainda mais o prognóstico. **Objetivo:** Descrever um caso de um paciente diagnosticado com linfoma não Hodgkin de células do manto que apresentou infiltração no sistema nervoso central. **Materiais e métodos:** Este trabalho foi realizado a partir de relato de caso de paciente do Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa. As informações foram obtidas a partir de consulta ao prontuário e revisão sistemática de artigos das bases de dados PubMed, SciELO e LILACS, utilizando os descritores Lymphoma, Mantle-Cell e Central Nervous System e selecionando estudos de 2006 a

2016. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 71 anos, aposentado, natural e procedente de João Pessoa (PB). Em seguimento ambulatorial no serviço de hematologia por histórico de linfoma não Hodgkin B leucemizado diagnosticado em 2015, apresentando imunofenotipagem em aspirado de medula óssea com positividade para CD5 e negatividade para CD23, compatível com o subtipo histológico de linfoma de células do manto. Foi realizado tratamento quimioterápico com seis ciclos de R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona), apresentando remissão clínica, sendo indicada manutenção com rituximabe. Há aproximadamente 45 dias, iniciou quadro de paraparesia crural espástica leve e assimétrica, retenção urinária e obstipação. Avaliação inicial revelou desidrogenase láctica de 414 UI/L. Realizou tomografia de crânio que não apresentou anormalidades significativas, porém ressonância magnética de coluna evidenciou leve intumescimento de medula espinhal cervical ao nível de D1 e D2 associado a hipersinal em T2 sugerindo mielite. Foi submetido a pulsoterapia com metilprednisolona por cinco dias. O estudo do líquor evidenciou hiperproteinorraquia, citologia global de 300 células/mm^3 e citologia oncótica com infiltração de células neoplásicas. A análise imunofenotípica da amostra de líquor apresentou células B CD19 e CD5 positivas compatível com doença linfoproliferativa crônica de células B. Realiza esquema MADIT (metotrexato, citarabina e dexametasona administrados intratecalmente) e R-DHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina e cisplatina). Apresentou como intercorrência neutropenia febril, tendo sido realizada antibioticoterapia com sulfametoxazol e trimetropim. Paciente evolui estável, em seguimento ambulatorial, sem novas intercorrências e relata melhora da força motora nos membros inferiores. **Conclusão:** O caso descreve um linfoma agressivo com prognóstico reservado. O paciente apresentado seria classificado como alto risco no índice prognóstico MIPI (Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Índex) com sobrevida média de 29 meses. O tratamento usual é a poliquimioterapia de alta intensidade. Recentemente, fármacos que atuam como alvos moleculares foram introduzidos. Espera-se que os avanços na compreensão da patogênese do LCM ofereçam estratégias terapêuticas que alterem significativamente o curso da doença.

462. ANÁLISE DOS NÍVEIS SÉRICOS DE 25-HIDROXIVITAMINA D EM PACIENTES COM LINFOMA

Pimenta FCF[a,b], Fernandes MACF[a,b], Neto JFB[a], Caminha BL[a], Vieira GHNR[a], Farias DN[a], Braga GP[a], Medeiros KMP[a], Albuquerque TM[a], Vieira AENR[a]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil*

Objetivos: Quantificar e avaliar a relação dos níveis séricos de 25-Hidroxivitamina D [25(OH)D] em pacientes diagnosticados com linfomas com o surgimento de tais malignidades, verificando a importância de tal vitamina no organismo humano e, por fim, analisar a relevância prognóstica dos níveis séricos nestes pacientes. **Material e métodos:** O desenho utilizado neste estudo foi descritivo transversal, do tipo observacional de prevalência, realizado no serviço de referência do Hospital Napoleão Laureano em conjunto com a Universidade Federal da Paraíba, durante o período de agosto de 2015 a março de 2016. Os sujeitos deste estudo foram 62 pacientes diagnosticados com linfomas em geral, em tratamento no serviço ambulatorial do Hospital Napoleão Laureano, triados através de seus prontuários e fichas de acompanhamento, analisados e avaliados com relação ao diagnóstico positivo de linfoma. Após triagem, três mililitros de amostras de soro foram coletados de todos os voluntários para análise dos níveis séricos de 25(OH)D pelo método ELISA. **Resultados:** Quanto à amostra, foram 31 homens e 31 mulheres, variando a idade entre 18 e 82 anos de idade, com a média de 53,22 anos. Em relação aos níveis séricos de 25(OH)D dos 62 pacientes, 7 apresentaram quantidade deficiente menor do que 20 ng/mL (11,3%), 17 apresentaram níveis insuficientes menores do que 30 ng/mL (27,4%) e 37 apresentaram quantidade de vitamina D suficiente maior do que 30 ng/mL (61,2%). Dessa forma, apenas 38,7% dos pacientes com linfoma apresentaram quantidades insuficientes ou deficientes, não relatando forte associação com a evolução do linfoma. Quanto ao quadro prognóstico, mais da metade dos pacientes respondeu ser assintomático (58,8%) e, quando perguntados se percebiam-se doentes, 72,9% dos pacientes não se consideravam doentes. **Discussão:** Atualmente, alguns estudos indicam uma relação entre a insuficiência de 25 (OH)D e o surgimento de neoplasias, inclusive os linfomas. Desse modo, esperava-se que pacientes com níveis normais de 25 (OH)D tivessem menores riscos de desenvolvimento de linfoma e evoluíssem com a doença de alguma maneira melhor, apesar de que algumas pesquisas demonstraram que esse surgimento possa ser, em alguns casos, independente dos níveis de 25 (OH)D. Mesmo assim, łuczynska et al. (2013) publicaram seu estudo com uma amostra final composta de 1.127 casos e de 1.127 controles e, no geral, não foi encontrada associação estatisticamente significante entre o 25 (OH)D plasmático e cânceres linfoides, com ou sem ajuste de covariáveis, concordando completamente com esta pesquisa, utilizando de uma amostra bastante significativa. Quanto ao prognóstico, apesar de a maioria da amostra relatar ausência de morbidade e estar satisfeita com sua qualidade de vida, concordando com os níveis séricos suficientes de 25(OH)D de 61,2% dos pacientes, não há evidências suficientes para associarmos esta variável com um bom prognóstico da doença. **Conclusão:** Conclui-se que o perfil sociodemográfico da população estudada não diferenciou de outros estudos em situações semelhantes, mesmo levando em consideração as diferenças regionais e as várias faces da epidemiologia no Brasil. Sobre os níveis de 25(OH)D mostrou-se não muito influente em relação a prevenção do linfoma. Muitos estudos anteriores também apresentam-se divergentes quanto ao ponto, necessitando de estudos mais relevantes.

463. LINFOMA PLASMABLÁSTICO EM PACIENTE HIV NEGATIVO: RELATO DE CASO

Pimenta FF[a,b], Cruz LCBD[a,b], Pimenta MBF[c], Vieira GHNR[a], Caminha BL[a], Neto JFB[a], Farias DN[a], Pimenta MBF[c], Teixeira DCQ[c], Alves SMES[c]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil*

Introdução: O linfoma plasmablástico é um tipo raro e agressivo de linfoma de células B, representando 1,5% dos linfomas não Hodgkin. Usualmente localizado na cavidade oral de portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) também pode acometer sítios extraorais em pacientes HIV negativos. **Objetivo:** Apresentar um caso incomum de um paciente HIV negativo diagnosticado com linfoma plasmablástico atendido em serviço de referência na cidade de João Pessoa. **Relato de caso**: Relatamos o caso clínico de um paciente do sexo masculino, 52 anos, previamente hígido, sem histórico de medicação de uso contínuo, não tabagista, não etilista. Foi encaminhado para assistência médica no Hospital Napoleão Laureano, em João Pessoa, por apresentar dor abdominal acompanhada de constipação intestinal. Ao exame físico, observou-se massa palpável em flanco esquerdo e fossa ilíaca esquerda. O exame físico abdominal revelou dor à palpação profunda. Exames laboratoriais revelaram discreta anemia, com bioquímica normal e sorologias negativas para HIV, hepatite B e hepatite C. Tomografia abdominal confirmou processo tumoral em parede intestinal com sinais de semioclusão intestinal, sem adenopatias. A abordagem cirúrgica apresentou tumoração em topografia de intestino delgado. Foi feita retirada da tumoração intestinal cuja análise anatomopatológica revelou envolvimento extenso por linfoma plasmablástico agressivo (Ki67 80%) com invasão transmural e do epíploons. **Conclusão:** Chamamos atenção para o diagnóstico diferencial de doença linfoproliferativa na avaliação de lesões intestinais suboclusivas. Reforça-se ainda que o linfoma plasmablástico com localização extraoral apresenta pior prognóstico em pacientes HIV negativos. Portanto, uma abordagem precoce e multidisciplinar nesses casos é imprescindível.

464. BRENTUXIMABE VEDOTIN NO TRATAMENTO DO LINFOMA ANAPLÁSICO REFRATÁRIO

Pimenta FF[a,b], Fernandes MACF[a,b], Vieira GHNR[a], Caminha BL[a], Neto JFB[a], Farias DN[a], Teixeira DCQ[c], Pimenta MBF[c], Alves SMES[c], Pimenta MBF[c]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brasil*
[c] *Faculdade de Medicina Nova Esperança (FAMENE), João Pessoa, PB, Brasil*

Introdução: Brentuximabe bedotin (BV) tem demonstrado eficácia no tratamento de linfoma de Hodgkin e de linfoma anaplásico refratário/recidivado. **Objetivo:** Relatar a efetividade de BV em paciente com linfoma não Hodgkin anaplásico estadiamento IIIA, submetida a tratamento com seis ciclos CHOP. **Relato de caso**: Paciente do sexo feminino, 83 anos, hiperten-

sa controlada, fazia uso contínuo de sinvastatina e losartana, relata aparecimento progressivo de adenomegalias em regiões cervical e axilar bilateral há cerca de 60 dias. Então, procurou cirurgião que realizou biópsia linfonodal cervical e biópsia confirmou o diagnóstico de linfoma anaplásico em novembro de 2015. À ocasião, foi estadiado como linfoma não Hodgkin estadiamento III A. A paciente foi submetida à 6 ciclos de quimioterapia Mini-CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). Obteve resposta clínica satisfatória, porém evoluiu com lesões cutâneas em abdome após término da quimioterapia. O curso foi progressivo e nova biópsia revelou tratar-se de linfoma anaplásico. Optamos então pelo BV na dose de 1,8 mg/kg, mas a paciente desenvolveu toxicidade intestinal com diarreia intensa e necessidade hospitalização. Culturas foram negativas para vírus e bactérias. Optamos por reduzir a dose do BV no seguinte ciclo para 1 mg/kg. Então, houve regressão rápida das lesões cutâneas já no segundo ciclo de tratamento. Segue-se mesma terapia até o presente momento. A paciente apresenta resposta clínica adequada sem outras manifestações colaterais. **Conclusão:** Conclui-se que o BV possui eficácia terapêutica para esse caso de doença refratária e apresenta baixa toxicidade, que pode ser controlada através da redução da dose do fármaco.

465. LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B PRIMÁRIO VÍTREO-RETINAL: RELATO DE CASO

Vieira GA, Matos AV, Blumenschein DI, Reis IND, Rocha JD, Siqueira LG, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Descrever um caso de linfoma não Hodgkin do tipo difuso de grandes células B, primário vítreo-retinal, relatando suas principais características de acordo com a literatura atual. **Relato de caso:** S.S., 78 anos, sexo masculino, diabético, hipertenso, coronariopata e nefropata, iniciou um quadro de prurido generalizado, há cerca de 4 anos, sendo na época investigado para doença autoimune, sem conclusão diagnóstica. Foi tratado empiricamente com corticoide sistêmico sem melhora clínica importante, e em 2016 iniciado azatioprina. Evoluiu com perda de acuidade visual rapidamente progressiva, sem outros sintomas oculares, pelo qual suspeitou-se de uveíte bilateral. Realizou vitrectomia bilateral, e análise imuno-histoquímica de humor vítreo, associada aos achados morfológicos demonstraram se tratar de linfoma não Hodgkin B de alto grau, compatível com linfoma difuso de grandes células primário vitreo-retinal, positivo para CD20 L26, KI-67 MIB-1, PAX-5 BSAP IPAX-5t. Ressonância magnética de crânio mostrou apenas alterações de substância branca inespecíficas. Análise de líquor e PET-TC sem sinais de neoplasia. Feito também estudo de medula óssea que não demonstrou infiltração da doença. Devido à idade e comorbidades do paciente, adaptou-se o tratamento, que inclui Rituximabe, Temozolamida, quimioterapia intratecal mensal preventiva e radioterapia local. Até o presente momento, paciente segue em continuidade do tratamento, mantendo queixa ocular de escotomas cintilantes. **Discussão:** Linfoma intraocular primário é uma neoplasia rara, geralmente considerada um subtipo de linfoma primário do sistema nervoso central, porém sua incidência em pacientes imunocompetentes vem aumentando. Cerca de 56 a 85% dos pacientes irão desenvolver lesões cerebrais. Sua forma mais comum, o linfoma primário vítreo-retiniano, é uma forma agressiva de linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B. Seus sintomas podem mimetizar diversas doenças inflamatórias oculares, o que, associado ao uso empírico de corticoide, leva ao atraso no diagnóstico. Os pacientes podem apresentar queixas de diminuição da acuidade visual, secundárias à vitrite e lesões sub-retinianas, sendo comum o envolvimento ocular bilateral. O diagnóstico é difícil, pois necessita de amostra tecidual, geralmente do material vítreo, associado à análise citológica e imuno-histoquímica, podendo-se lançar mão de métodos como análise molecular, citometria de fluxo, dosagem de citocinas, entre outros. O tratamento pode ser feito de forma exclusivamente local, com radioterapia e quimioterapia intravítreo ou associado à quimioterapia sistêmica, contudo ainda apresenta altas chances de recidiva e taxas de disseminação para o SNC, o que piora consideravelmente o prognóstico. **Conclusão:** Os linfomas intraoculares são frequentemente confundidos com diversas doenças inflamatórias oculares, o que pode atrasar consideravelmente o diagnóstico e prognóstico desses pacientes, especialmente quando há disseminação para o sistema nervoso central, sendo portanto imprescindível considerá-los como diagnóstico diferencial para iniciar o tratamento adequado.

466. MANIFESTAÇÃO CUTÂNEA COM EVOLUÇÃO DESFIGURANTE NA LEUCEMIA DE CÉLULAS T DO ADULTO: RELATO DE CASO

Paiva TA, Brandão AAGS, Pereira J, Fonseca GSVC, Ferreira APS, Oliveira LCP, Gabe C, Nogueira FM, Ferreira AM

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Leucemia/ linfoma de células T do adulto (ATLL) é uma doença rara, causada pela infecção pelo vírus HTLV-1. A forma aguda corresponde a 60% dos casos, sendo caracterizada por linfadenopatia, organomegalia, lesões cutâneas, linfocitose com presença de *flower cells*, hipercalcemia e DHL aumentado. A manifestação cutânea na ATLL é variável, incluindo pápulas, nódulos, placas, tumorações e úlceras. Relatamos o caso de paciente com forma aguda de Leucemia de células T do adulto de rápida evolução, associada a acometimento cutâneo difuso e fisionomia desfigurada. **Relato de caso:** D.S.S., sexo masculino, 26 anos, hígido, com quadro de 15 dias de lesões cutâneas em tronco e face, linfonodomegalias cervicais, axilares e inguinais, associadas a emagrecimento, evoluindo com confusão mental 1 dia antes da admissão hospitalar. Ao exame físico inicial, apresentava-se confuso, com pápulas eritematosas de aproximadamente 1 cm, não confluentes, em tronco, face e membros superiores, além de conglomerados linfonodais de até 6 cm, endurecidos e aderidos em regiões cervicais, axilares e inguinais. Nos exames complementares foram evidenciados hemoglobina: 14,5; plaquetas: 441 mil; leucocitose: 118.450; linfócitos: 79.300; com população linfoide anisocítica, polimórfica e com elementos imaturos, alguns característicos de *flower cells*. Cálcio total: 16,8; creatinina: 1,46; DHL: 736; e ácido úrico: 18. Tomografia do crânio sem alterações parenquimatosas, porém com lesões líticas difusas em crânio. Sorologia para HTLV-1 positiva com carga viral 8.760 cópias. Imunofenotipagem de sangue periférico com 94% de células linfoides T com positividade para CD3, CD4, CD25 e negatividade para CD5, CD7, CD8. Cariótipo complexo com anormalidades numéricas e estruturais envolvendo os cromossomos 1, 3, 5 e 17. FISH negativo para mutação do TP53. Biópsia de pele com infiltração linfomatosa. Citologia oncótica positiva no líquor. Feito o diagnóstico de ATLL forma aguda e iniciado tratamento com um ciclo de CHOEP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, etoposídeo e prednisona), de acordo com protocolo institucional, com piora da linfocitose e progressão das lesões cutâneas após 2 semanas do início do tratamento, impedindo a realização da quimioterapia intratecal por ausência de local para punção liquórica. Trocado para gemcitabina em associação com interferon e zidovudina mantendo piora importante após uma semana, com 220 mil linfócitos, piora da hipercalcemia, linfadenomegalias e aumento do quadro cutâneo que progrediu para placas eritematosas confluentes de aspecto infiltrativo, difusamente. Mediante nova refratariedade, indicado novo esquema de quimioterapia com DHAP (dexametasona, citarabina, platina); no entanto, paciente em progressão das manifestações clínicas, evoluindo a óbito um mês e meio após o diagnóstico de ATLL aguda. **Discussão e conclusão:** A ATLL forma aguda é uma doença agressiva, de rápida evolução, e prognóstico desfavorável. Apesar da combinação de quimioterápicos, frequentemente as respostas ao tratamento são insatisfatórias e de curta duração, com sobrevida média inferior a um ano. Descrevemos um caso de ATLL forma aguda de apresentação típica, que chama atenção pelo quadro cutâneo de rápida evolução e descaracterizante, que, independentemente de diagnóstico precoce e tratamento com poliquimioterapia, cursou com rápida progressão e desfecho adverso.

467. LINFOMA COMPOSTO: RELATO DE CASO

Comparini CJF, Lemos BC, Miguel CE, Paschoalin PN, Francelin PR

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil

Introdução: Linfoma composto (LC) é uma situação rara em que ocorre a presença de dois tipos de linfomas concomitantes ou sequenciais no mesmo paciente. Esses linfomas podem ser compostos por dois linfomas não Hodgkin (LNH) ou LNH associado ao linfoma de Hodgkin (LH). Nos casos de associação de dois LNHs, não é frequente a mesma origem clonal. Nos LCs com associação de LNH com LH, na maioria dos casos, ambos possuem a mesma origem - derivados de um precursor comum -, usualmente o centro germinativo da célula B, com posterior desenvolvimento separado dos clones neoplásicos. O tratamento é baseado no subtipo e deve considerar ambos os componentes do LC. **Objetivo:** Nosso objetivo é rela-

tar um caso raro, o Linfoma Composto. **Relato de caso:** Feminino, 53 anos, ex-tabagista, apresentou, em março de 2015, nodulação em região cervical, investigada com punção aspirativa por agulha fina (PAAF), que descartou malignidade. Em setembro de 2015, iniciou um quadro de astenia, perda ponderal, hiporexia e sudorese noturna acompanhada de tosse seca. No início de 2016, os sintomas se intensificaram (dispneia), sendo encaminhada para cirurgia torácica para investigação de um derrame pleural. No exame físico, notaram-se nódulos em região axilar bilateral, cadeia cervical, submandibular, inguinal bilateral, de consistência fibroelástica, móveis e indolores à palpação, fígado palpável à 2,5 cm do rebordo costal direito e o espaço de Traube era ocupado. A pesquisa citológica do líquido pleural apresentava um padrão sugerindo neoplasia. A investigação prosseguiu com tomografia de abdome e tórax, que evidenciou derrame pleural bilateral, presença de linfonodomegalia axilar, linfonodos abdominais aumentados em número e tamanho, interaortocavais, alguns com necrose central e coalescentes, sendo o maior em região ilíaca direita, hepatoesplenomegalia e lesão hipodensa no baço. Foram realizadas biópsia e imuno-histoquímica de linfonodo inguinal à esquerda, com CD10 positivo, CD15 positivo, CD20 positivo, CD3 negativo, CD30 positivo, Ki-67 40%, LMP-1 negativo, PAX-5 positivo e BCL-2 positivo, concluindo-se LC caracterizado por Linfoma folicular grau 3A e LH clássico. Foi realizado Pet-Scan para estadiamento, com presença de hipermetabolismo em linfonodos e linfonodomegalias: intra e retroperitoneais, inguinais, ilíacos, axilares bilaterais, cervicais anteriores e posteriores, mediastinais, paratraqueais com SUV variando de 6 a 21 e acometimento do baço. Estadiada como IIIB de Ann Harbor. Programada quimioterapia com R-CHOP. **Conclusão:** Os LCs podem representar desafios diagnósticos e terapêuticos; porém, com novos avanços na patologia e biologia molecular, podemos ter mais oportunidades de investigar casos raros como este. A terapia usada deve considerar o componente mais agressivo do linfoma composto. No caso da nossa paciente, foi iniciado o R-CHOP devido à presença de LNH folicular estádio IIIB de Ann Harbor e evidências na literatura de indução de remissão completa dos dois tipos de linfoma com esta terapia.

468. SISTEMATIZAÇÃO DA ASSISTENCIA DE ENFERMAGEM AO PACIENTE COM LINFOMA DO MANTO: RELATO DE EXPERIÊNCIA

Rangel LPN, Teixeira BL, Teixeira BL, Bruno MLM, Filho VBS, Perdigão MMM, Costa RR, Freitas CMG, Fernandes MMM, Oliveira SR

Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: Os linfomas são originados no tecido linfático e considerados neoplasias malignas. As linfonodopatias são um quadro característico da doença causado pelo acúmulo de linfócitos nos linfonodos. Os linfomas são divididos em Linfoma de Hodgkin (LH) e Linfoma Não Hodgkin (LNH), sendo este último derivado dos linfócitos B e constituindo 80% dos casos de linfoma. O linfoma de células do manto representa um subgrupo do LNH e está associado à superexpressão do gene ciclina D1. **Objetivo:** Descrever um caso de linfoma não Hodgkin de células do manto aplicando a Sistematização da Assistência de Enfermagem. **Metodologia:** Trata-se de um relato de experiência a partir de uma revisão de prontuário médico. **Resultado:** No início da internação, o paciente em estudo apresentava hiporexia, edema em MMII, plaquetopenia, hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia, sendo ainda investigada a causa dos sintomas. Após dez dias de internação hospitalar, a confirmação do diagnóstico deu-se com o quadro histológico e perfil imuno-histoquímico compatíveis com linfoma da zona do manto. O paciente permaneceu internado por 41 dias, onde ao final evoluiu ao óbito. Nesse período, foram realizadas transfusões sanguíneas (plaquetas e hemácias), uso de antibióticos, imunoglobulinas, diuréticos e instalação de dispositivos (sondagem enteral e vesical). Foram encontrados vários diagnósticos de enfermagem e, para cada um, foram descritas as suas intervenções, dentre as quais as principais incluem: risco para infecção, nutrição alterada, ansiedade, integridade da pele prejudicada. **Conclusão:** Dentre os caso de LNH, o índice de cura é de menos de 25% e, devido a esse fato, é de suma importância a elaboração de um plano de cuidados de enfermagem que individualize cada paciente tornando adequada a assistência ao paciente em questão. O uso dos diagnósticos de enfermagem beneficia a ambos, porque direciona a assistência de enfermagem para as necessidades de cada cliente, facilita a escolha de intervenções mais adequadas, registra de forma objetiva as reações do cliente e permite subsequente avaliação dos cuidados de enfermagem.

469. ANGIOEDEMA ADQUIRIDO SECUNDÁRIO A DOENÇA LINFOPROLIFERATIVA DE CÉLULAS B

Salomão BC[a], Lara LA[a], Caro NDPY[a], Costa AL[b], Muzzi GC[b], Oliveira HM[b], Almeida MNCS[b], Porto THA[b]

[a] *Pós-graduação, Ciências Médicas de Minas Gerais (CMMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*

[b] *Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, MG, Brasil*

Objetivo: Demonstrar, através de um relato de caso, a doença linfoproliferativa de células B como fator desencadeante para o desenvolvimento de angioedema, assim como o benefício de se usar Rituximabe para controle. **Relato de caso:** Paciente RCMB, sexo feminino, 59 anos, natural de Juiz de Fora (MG), hoje residindo em Belo Horizonte (MG). Hipertensa em uso de losartan. Alergia a AAS e a contraste, histerectomia devido a endometriose e nefrolitíase à esquerda. Iniciou, em janeiro de 2015, quadro de edema em face, macroglossia, edema em extremidades, dor abdominal seguida de vômitos, diarreia e perda de peso ponderal (3 kg em 2 semanas). Procurou atendimento médico com seguinte exame físico: face com edema, rubor e macroglossia, MMSS edema de 2+/4+, MMII 3+/4+ (sugestivo de angioedema) abdome: plano, RHA +, timpânico e com baço palpável a 3 cm de RCE, ACV e AR sem alterações e ausência de linfonodos palpáveis. Realizados exames laboratoriais, demonstrando anemia, plaquetopenia, linfocitose; sorologias, FAN e FR negativas. Tomografia de abdome: esplenomegalia moderada (18 cm) e ascite leve. Tomografia de tórax sem alteração. Encaminhada ao hematologista, devido aos exames laboratoriais e à possibilidade de o angioedema ser secundário a neoplasia hematológica. Realizado então estudo medular: biópsia de crista ilíaca (infiltração por linfoma não Hodgkin), mielograma (diluído), cariótipo (46 xx); imunofenotipagem (linfocitose B com clonalidade para kappa, CD19+, CD20+ forte) e dosagem de proteínas da via do complemento com seguintes resultados: inibidor de C1-estase deficiente e C4 reduzido. Com o quadro clínico e resultados de exames que evidenciavam a presença de doença linfoproliferativa de células B como possível fator desencadeante do angioedema. Devido a quadros recorrentes de edemas importantes e possibilidade de gravidade (edema de glote) e de risco de morte, foi optado por tratar a doença hematológica com Rituximabe na dose de 375 mg/m^2 semanalmente por 4 semanas. A partir dessa medida adotada, evidenciou-se a ausência de quadros de angioedema, sugerindo controle da doença, remissão. **Discussão:** As doenças hematológicas linfoproliferativas, como as de células B, têm por característica a presença de paraproteinemia. Estas agem inibindo ações de proteínas da via do complemento, podendo causar alterações sistêmicas ao indivíduo. Uma das alterações é a deficiência do inibidor da enzima C1-estase. Com isso há liberação de um peptídeo de atividade semelhante à cinina, aumentando a permeabilidade vascular, causando edema de formas e quadros variáveis. No caso de doença linfoproliferativa de células B, onde há CD20 FORTE, o uso de Rituximabe é indicado por sua ação de supressão e, com isso, há o controle das proteínas monoclonais e, consequentemente, recuperação da funcionalidade da via do complemento. **Conclusão:** Doenças linfoproliferativas de células B, devido à sua patogênese, comprometem o funcionamento da via do complemento. Com isso, podem surgir alterações sistêmicas no indivíduo acometido. Dentre elas, o angioedema adquirido. Então, quando se trata a doença de base, há uma resposta satisfatória no controle das alterações não hematológicas ocasionadas.

470. LINFOMA MALT DE ANEXOS OCULARES

Reis IND, Rocha JDA, Blumenschein DI, Vieira GA, Matos AV, Siqueira LG, Chapchap EC, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Relatar um caso de linfoma não Hodgkin do tipo MALT de conjuntiva ocular e revisar a literatura sobre linfomas MALT oculares, que correspondem à maioria dos tumores oculares. **Relato de caso:** G.M.C, sexo feminino, 33 anos, apresentou uma lesão conjuntival de cor salmão no olho direito, assintomática, há 4 anos. Na época, realizou biópsia, com expressão pela imunofenotipagem dos anticorpos CD20 e BCL2 e sem coexpressão de CD10, ciclina D1, CD5 e CD23, compatível com o diagnóstico de linfoma não Hodgkin de células B marginais extranodal associado a mucosa (MALT). Realizou, então, ressecção cirúrgica e 15 sessões de radioterapia externa local. Um ano depois, apresentou uma nova lesão, agora no olho esquerdo, cuja biópsia confirmou recidiva do linfoma MALT. A paciente optou por conduta expectante, uma vez que estava as-

sintomática. Após 3 anos de observação, embora ainda sem sintomas sistêmicos ou oculares, houve aumento do tamanho da lesão e foram realizados exames para avaliar novo tratamento. Apresentava DHL 486 U/L, VHS 10 mm, beta2 microglobulina 1,48 mg/L e hemograma sem alterações, PET-CT sem lesões com aumento de metabolismo detectável. Optou-se por realizar ressecção da lesão acompanhada de radioterapia local. Paciente segue bem após tratamento. **Discussão:** Os linfomas não Hodgkin representam 55% dos tumores oculares. A maioria corresponde a linfomas extranodais primários, do tipo MALT, 20% aproximadamente são linfomas foliculares e 8% apenas são linfomas difusos de grandes células B. Há muitas terapêuticas em estudo para linfomas MALT de olho. A ressecção cirúrgica pode remover tumores encapsulados, porém com alto risco de recidiva, sendo recomendada quimioterapia ou radioterapia adicional. Nos trabalhos que avaliaram pacientes submetidos à radioterapia (25-30 Gy), a maioria atingiu controle local (85-100%), com risco de recorrência em 10 anos de 10-25%, porém com evidência de toxicidades agudas (reações cutâneas e conjuntivais) ou crônicas (catarata e xeroftalmia). A quimioterapia, com esquemas que incluem Clorambucil, Vincristina, Ciclofosfamida e/ou Prednisona, é uma opção, entretanto não há estudos comparando quimioterapia com radioterapia. Os trabalhos também mostram eficácia da imunoterapia com Rituximabe tanto para tratamento inicial quanto de recaída, porém com taxas de recorrência altas. No caso apresentado, houve dúvidas quanto à realização de terapia sistêmica com imunoterapia após ressecção; porém, como nos estudos atuais não há evidência de melhor resultado com uso de Rituximabe, optou-se por não associar tratamento sistêmico, mas sim radioterapia. Devido à associação de linfoma MALT ocular com infecção por *Chlamydia psitacci*, alguns estudos sugerem tratamento empírico com antibiótico; porém, devido à variabilidade regional de prevalência da infecção, não há recomendação desse tratamento para todos. A conduta expectante também foi avaliada e pode ser aplicada em paciente idosos, assintomáticos e com comorbidades que impeçam outras condutas. **Conclusão:** De modo geral, os linfomas de anexos oculares, principalmente do tipo MALT, são de bom prognóstico. Ainda não há evidência de que determinada modalidade terapêutica seja a melhor, mas é importante avaliar cada caso, tendo conhecimento de todas as possibilidades vigentes, além de acompanhamento clínico e oftalmológico dos pacientes para um melhor prognóstico.

471. LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B EM PACIENTES IDOSOS

Fischer TRC, Zing NPC, Mo SKG, Barrese T, Paes RAP, Brasil SAB, Rocha TMBS, Chiattone CS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Analisar a frequência dos pacientes idosos jovens, idosos e muito idosos com diagnóstico de Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), bem como avaliar as características clínico-epidemiológicas e a sobrevida desses pacientes. **Método:** Tratou-se de um estudo retrospectivo, realizado através da análise de prontuários de pacientes com diagnóstico de LDGCB em acompanhamento no ambulatório da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de São Paulo/ FCMSCSP. Foram incluídos os pacientes acima de 65 anos e estes foram subclassificados em idosos jovens (65-75 anos); idosos (75-85 anos) e muito idosos (> 85 anos). As variáveis clinicas analisadas destes últimos foram: sexo, estadiamento, sintomas B, DHL, IPI, Biópsia de Medula Óssea (BMO), sítio extranodal e resposta ao final do tratamento. A análise da sobrevida dos pacientes foi realizada através do método de Kaplan Meier. **Resultados e discussão:** Nas últimas décadas, observou-se uma rápida transição demográfica, com aumento significativo da expectativa de vida. Nesse período, houve também aumento no diagnóstico de linfomas, sendo o LDGCB o subtipo de linfoma não Hodgkin mais comum em pacientes acima de 60 anos. As características clínico-epidemiológicas dos pacientes idosos (> 65 anos) dessa coorte são: predomínio do sexo feminino (67%); estádio III ou IV (68%); IPI > 3 (72%); sintomas B no diagnóstico (70%); DHL elevado (54%) e BMO positiva (86%). Esses dados estão de acordo com a literatura, ressaltando-se sexo, IPI e sítio extranodal. Descreve-se ainda que a minoria (44%) apresentava resposta completa ao final do tratamento e que não houve diferença entre os subgrupos > 75anos e < 75 anos, diferentemente do observado na literatura, em que houve menores índices de resposta nos pacientes > 75 anos. Ressalta-se ainda que, tradicionalmente, os idosos eram descritos como aqueles acima de 60 anos; entretanto, atualmente, a sugestão do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) é a divisão em subgrupos como idosos jovens (65-75 anos); idosos (75-85) e muito idosos (> 85), por existirem diferenças nestes subgrupos. Neste estudo, verificou-se que a sobrevida global dos pacientes acima de 65 anos foi de 47 meses e a sobrevida em 24 meses foi de 61% Destaca-se que houve diferença na sobrevida global dos pacientes de acordo com a subclassificação supracitada, sendo a sobrevida dos pacientes de 65-75 anos, 75-85 e > 85 anos de 29 meses, 11 meses e 11 meses, respectivamente. Esses dados estão de acordo com a literatura, em que os piores desfechos são evidenciados acima dos 75 anos, sugerindo, assim, que este deveria ser o limite para se definir idosos no contexto do LDGCB. **Conclusão:** Pacientes idosos com LDGCB são um subgrupo que merece especial atenção em decorrência do aumento da sua incidência e das suas particularidades. Nessa coorte, verificou-se que sexo feminino, estádio III ou IV, IPI > 3, sintomas B no diagnóstico, DHL elevado e BMO positiva são possíveis fatores de risco. Além disso, idade > 75 anos foi fator discriminante para sobrevida global.

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E OUTRAS SÍNDROMES MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS INCLUINDO AS POLICITEMIAS

472. METFORMIN REDUCES CELL CYCLE PROGRESSION, PROLIFERATION, AND OXYGEN CONSUMPTION OF MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASM CELLS

Machado-Neto JA[a], Fenerich BA[a], Dechandt CRP[b], Scopim-Ribeiro R[a], Alves APNR[a], Fernandes JC[a], Scheucher PS[a], Alberici LC[b], Rego EM[a], Traina F[a]

[a] *Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

[b] *Departamento de Física e Química, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto (FCFRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil*

Background: A recurrent gain-of-function mutation, V617F in JAK2, confers growth factor-independent proliferation for hematopoietic cells and emerged as the primary contributor to the pathogenesis of myeloproliferative neoplasms (MPN). However, the lack of complete response in most patients treated with the JAK1/2 inhibitor ruxolitinib indicates the need for identifying novel therapeutic strategies. Metformin is an anti-diabetic drug, which inhibits mitochondrial activity, with a potential anticancer activity. Mitochondria play a key role in activation of oncogenic signaling pathways as effector organelles for cellular energy generation. Considering that metformin has been widely used in clinical practice, preclinical studies in an attempt to determine its effects, alone or in combination with ruxolitinib, may be of interest, since these findings have a translational potential. **Aims:** To investigate the effects of metformin and/or ruxolitinib on cell signaling, cell cycle progression, proliferation, clonogenicity, and on oxygen consumption of $JAK2^{V617F}$ cells. **Methods:** HEL and SET2 ($JAK2^{V617F}$) cell lines, treated or untreated with metformin (10 mM) and/or ruxolitinib (300 nM), were submitted to cell cycle analysis (PI staining by flow cytometry), cell proliferation (Ki-67 staining by flow cytometry), clonogenicity (colony formation assays), oxygen consumption (high-resolution respirometry), and PCR-array for PI3K/AKT-related genes. Gene and protein expressions were evaluated by qPCR and Western blot. Statistical analyses were performed by ANOVA test. **Results:** In HEL cells, PCR-array identified 11, 14, and 17 genes modulated by metformin, ruxolitinib, and combined treatment, respectively. The validation experiments confirmed that metformin and/or ruxolitinib treatment reduced cyclin D1 (*CCND1*) and upregulated p27 (*CDKN1B*) in HEL and SET2 cells ($p < 0.05$). Notably, a downregulation of retinoblastoma (RB) phosphorylation was observed, a cyclin D1 target and a key cell cycle progression-related protein, in both $JAK2^{V617F}$ cell lines upon all treatment conditions. In agreement, the functional analysis revealed an increase in the percentage of cells in the G_0/G_1 phase and a significant reduction in the percentage of cells in the G_2/M phase ($p < 0.05$) for metformin- and/or ruxolitinib-treated HEL and SET2 cells. In agreement, metformin and/or ruxolitinib significantly

reduced cell proliferation and clonogenicity in both $JAK2^{V617F}$ cells ($p < 0.05$). A strong reduction of cellular oxygen consumption supported by exogenous substrates in culture media (ROUTINE state), at the non-phosphorylating state (LEAK), and at the maximum respiratory capacity (ETS state) was observed in metformin- and metformin plus ruxolitinib-treated HEL and SET2 $JAK2^{V617F}$ cells ($p < 0.05$). Ruxolitinib significantly reduced oxygen consumption at ROUTINE, LEAK and ETS states only in SET2 cells and at LEAK state in HEL cells. **Conclusion:** This exploratory study establishes novel molecular mechanisms of metformin and ruxolitinib action on $JAK2^{V617F}$ aberrant signaling and highlights that the increased demand for energy is important for cancer cell proliferation. This study provides insights for development of alternative/complementary therapeutic strategies for MPN. Supported by CNPq and FAPESP.

473. RESPOSTA MOLECULAR PROFUNDA NOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA AOS TRÊS MESES DE TRATAMENTO COM IMATINBE EM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO ESPÍRITO SANTO

Pandolfi NC, Amorim PADSB, Filho VB, Marcondes SS

Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma desordem mieloproliferativa caracterizada pela expansão de clones de células hematopoiéticas que apresentam cromossomo Philadelphia (Ph). Isso é resultado de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22, com fusão e formação de um gene, BCR-ABL, que ativa a proteína tirosinaquinase, responsável pela oncogênese. A incidência anual brasileira da LMC é de 1,0 a 1,5 caso por 100.000 habitantes, correspondendo a 15% das leucemias em adultos. A prevalência no Brasil encontra-se por volta de 10 mil casos/ano. O tratamento de primeira linha é feito com o inibidor de tirosina Kinase (TKI), denominado Imatinibe, uma vez que produz resposta citogenética e molecular mais expressiva e é bem tolerado. O uso dos demais TKIs Dasatinibe e Nilotinibe são reservados para casos de falha terapêutica ou intolerância ao Imatinibe. A monitorização do tratamento é feita com base em critérios da European LeukemiaNet 2013, através de testes moleculares e/ou citogenéticos, em que, aos 3 meses, a quantificação do BCR-ABL é dita ótima quando atinge valores abaixo de < 10% (queda de 1 log). Sabe-se que essa resposta aos 3 meses tem impacto sobre a sobrevida global. **Objetivos:** Avaliar a resposta molecular profunda dos pacientes aos três meses de tratamento com Imatinibe através dos resultados do BCR-ABL quantitativos conforme os critérios de resposta do protocolo do LeukemiaNet 2013. **Material e métodos:** Estudo retrospectivo com análise de prontuários. **Resultado:** A partir dos dados estudados, podemos observar que, dos 30 pacientes avaliados, apenas 12 (40%) apresentam registros no prontuário da quantificação do BCR-ABL aos três meses de tratamento. Destes 12 pacientes, 10 (83,3%) atingiram remissão molecular profunda. Nota-se que todos os pacientes que atingiram remissão molecular aos 3 meses de tratamento fizeram a transição para Imatinibe biossimilar sem perda de resposta até o momento de finalização do estudo. **Discussão e conclusão:** Diante do exposto, podemos concluir que os pacientes tratados com imatinibe e que foram monitorados adequadamente obtiveram resposta ótima. É importante ressaltar a necessidade do seguimento dos protocolos de monitorização e o preenchimento adequado dos prontuários, visto que a falha do monitoramento adequado pode ter impacto sobre a sobrevida do paciente, pois diminui a chance de iniciar o TKI de segunda linha o mais precocemente possível.

Referências:

1. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2006;355(23):2408-17.
2. Bortolheiro TC, Chiattone CS. Leucemia Mieloide Crônica: história natural e classificação. Rev Bras Hematol Hemoter. 2008;30(Suppl 1):3-7.
3. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. Cancer. 2012;118(12):3123-7.
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872-84.

474. PERFIL DOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC) TRATADOS COM DASATINIBE EM SEGUNDA LINHA

Takao GM[a], Cruz MG[a], Campos FM[a], Bismara AGP[a], Santos EAD[b], Paula GE[a], Vigorito MT[a], Vecina AC[a], Assis JR[a], Cliquet MG[a]

[a] *Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (FCMS), Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), Sorocaba, SP, Brasil*

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa decorrente da translocação entre o cromossomo 9 e 22, levando à justaposição dos genes BCR e ABL e à formação da oncoproteína (BCR-ABL) com atividade tirosinoquinase desregulada. Isso leva à proliferação celular, redução da aderência de células leucêmicas ao estroma da medula óssea e redução da apoptose. O Mesilato de imatinibe (IM) mostrou-se um inibidor específico das tirosinoquinases ABL com ligação do IM no mesmo sítio no qual o ATP se liga à proteína BCR-ABL, afetando diretamente a transdução de sinais. Embora haja altas taxas de resposta nos pacientes que recebem tratamento com IM, 20% a 30% eventualmente podem apresentar falha terapêutica, desenvolver resistência ao tratamento ou apresentar intolerância ao medicamento. Para superar a resistência ou intolerância ao IM, foram desenvolvidos inibidores de tirosinoquinases de segunda geração, como o dasatinibe, que se liga ao domínio quinase ABL em uma posição similar ao IM, mas com menos pontos de contato, ligando-se tanto na forma ativa quanto inativa. É um competidor de ATP e possui, além da BCR-ABL, atividade contra quinases da família Src (p. ex., Fyn, Yes e Lyn), PDGF-β, EphA2, e c-Kit. O objetivo desta análise foi conhecer o perfil de pacientes com LMC em tratamento com dasatinibe e entender o motivo da troca do inibidor. O estudo foi realizado no Serviço de Hematologia da FCMS/PUCSP em pacientes com LMC em tratamento de segunda geração com o Dasatinibe. As informações foram colhidas por meio de análise de 20 prontuários, buscando conhecer a data de diagnóstico de LMC, a duração do tratamento com IM, o motivo da troca de inibidor de TK e qual a resposta apresentada atualmente com o Dasatinibe. Dos 20 prontuários analisados, 70% são pacientes do sexo masculino. A média de idade foi de 54,6 anos. A média de meses utilizando o Imatinibe e o Dasatinibe foi 38,7 e 34,65 meses, respectivamente. Dos prontuários analisados, 8 (40%) passaram a utilizar inibidor de TK de segunda geração por reações adversas/toxicidade e 12 (60%) devido a falha terapêutica. Dos pacientes analisados, 2 (10%) não fazem mais uso de Dasatinibe, trocando de inibidor de TK devido à perda da resposta molecular. Dos 18 pacientes que continuam fazendo uso de Dasatinibe, 8 estão com Resposta Molecular Maior (RMM), 6 estão com Resposta Molecular Completa (RMC) e 4 pacientes ainda não atingiram RMM. A falha terapêutica foi o principal motivo para a troca de inibidor de TK (60%). Dentre esses pacientes, a média de utilizaçao do IM foi de 28,91 meses e 75% deles atingiram a RMM ou a RMC. Dos pacientes que trocaram de inibidor devidoa reações adversas (40%), a média de meses utilizando IM foi de 44,25 meses e 62,5% atingiram a RMM ou a RMC. Os pacientes analisados e que estão em RMM e RMC tiveram, respectivamente, uma média de 30,12 e 50,83 meses utilizando o Dasatinibe. A partir dos resultados obtidos, concluímos que o Dasatinibe se mostrou uma boa alternativa para o tratamento de LMC, observando-se boa eficácia, chegando a RMM e RMC em mais de 77% dos pacientes tratados primariamente com IM, mesmo em pacientes refratários ou que perderam resposta ao imatinibe.

475. PROGRESSÃO DE POLICITEMIA VERA PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

Takao GM, Rena JA, Bismara AGP, Vecina AC, D'avila VLNB, Antila AG, Sampaio AFS, Lupion JM, Neves MV, Cliquet MG

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

A Policitemia Vera (PV) é um distúrbio clonal caracterizado pela hiperplasia de células hematopoiéticas, com acentuado acúmulo de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. A etiopatogenia da PV ainda não é clara, mas a mutação pontual JAK2 V617F parece ser o evento inicial da doença, estando presente em mais de 95% dos pacientes. Com a evolução da doença, há risco de progressão para leucemia mieloide aguda/síndrome mielodisplásica (LMA/SMD). A LMA se caracteriza pela infiltração do sangue, da medula óssea e de outros tecidos por células neoplásicas imaturas e disfuncionais do sistema hematopoiético. A transformação leucêmica

pode ser espontânea em razão da idade, estágio da doença ou estado imunológico ou associada com a terapia citorredutora, principalmente quando se usa alquilantes. O efeito leucemogênico da hidroxiureia é discutível, sendo possível a leucemizaçao ser apenas a tendência natural da PV. No campo citogenético, há duas teorias: (1) teoria dos dois passos, segundo a qual, para a progressão, é necessário, primeiramente, a existência de uma classe de mutação que confira vantagem proliferativa e/ou de sobrevivência (JAK2 V617F), seguida por uma segunda mutação que bloqueia a diferenciação hematopoiética e a apoptose (deleção 20q); e (2) desenvolvimento em células negativas para JAK2 V617F, com três justificativas: a) a célula leucêmica perdeu seu alelo mutante JAK2 por recombinação mitótica b) trata-se de célula não mutada JAK2, evidenciando transformações independentes e c) as doenças são filogeneticamente relacionadas, originárias de um clone que contém uma mutação "pré-JAK2", com instabilidade genômica, predispondo aquisição de novas mutações. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com diagnóstico de PV há 19 anos e com evolução para LMA há 6 meses. As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário, entrevista com o paciente, registro fotográfico de exames e revisão da literatura. **Relato:** Paciente masculino, 81 anos, hipertenso, teve diagnóstico de PV em 1997, segundo os critérios da OMS. O hemograma mostrava concentração de Hb de 18,2 g/dL, Ht de 58,5%, leuco = 18.100/mm^3 e plt = 64.800/mm^3. Apresentava esplenomegalia a 4 cm do rebordo costal esquerdo, fraqueza, cansaço e edema em membros inferiores. O paciente foi tratado com Hydroxiureia. Através do exame molecular de sangue periférico, em 2013, foi constatado a presença de mutação JAK2 (Val617Phe). Em março de 2016, apresentou leucócitos de 86.400/mm^3, plaquetas de 152.000, hemoglobina 10,4 g/dL. Realizada imunofenotipagem, sendo firmado diagnosticado com Leucemia Mieloide Aguda. Iniciado tratamento com Aracytin 20 mg SC por sete dias. Em abril de 2016, o paciente evoluiu com piora do estado geral, fraqueza e infecção em membro inferior. Poucos dias depois veio a falecer. **Conclusão:** Com este relato, pretendemos lembrar a possibilidade da evolução da PV para LMA, mesmo em pacientes diagnosticados e em tratamento por longos períodos e em uso de hidroxiureia.

476. OCORRÊNCIA DE GESTAÇÃO DURANTE O TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Bismara AGP, Campos FM, Takao GM, Paula GE, Vigorito MT, Cruz MG, Cliquet MG

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

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e presença do cromossomo Philadelphia (Ph), resultante da translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade de tirosino quinase. A hiperatividade dessa proteína desencadeia liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC. A incidência da LMC é de um a dois casos em cada 100 mil habitantes/ano e representa aproximadamente 15% de todas as leucemias. A mediana de idade no diagnóstico é de 55 a 60 anos, portanto a LMC na gestação não é um evento comum. O manejo clínico da LMC na gestação é complexo, devido aos potenciais efeitos danosos da terapia para o feto. O tratamento atual da LMC utiliza inibidores da tirosino quinase (TKI), como o mesilato de imatinibe (MI), que tem potencial efeito teratogênico. Durante a gestação, pode ser utilizado o interferon alfa-2b (IFN), que apresenta efeitos adversos, como febre, dor muscular e fraqueza, mas que mostrou ser um tratamento seguro e eficaz no tratamento da LMC durante a gravidez. A hidroxiureia, apesar de não ser indicada na gravidez, pode ser uma alternativa de tratamento após o segundo trimestre se não houver resposta com IFN e, eventualmente, leucafereses podem ser necessárias. O risco de eventos como aceleração e crise blástica aumenta sem o uso dos TKI. O objetivo deste trabalho é relatar o caso de paciente com LMC que engravidou durante o tratamento. As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário. **Relato de caso:** Paciente de 40 anos, diagnosticada com LMC, em tratamento com MI há 4 anos. Descobriu estar grávida em janeiro de 2016, com três meses de gestação. Por conta do risco teratogênico do medicamento, ele foi retirado e substituído por IFN 3 000 000 UI, com aplicações diárias, em associação com dipirona antes e após a aplicação, caso necessário. Em todas as consultas de rotina (mensais), a paciente queixou-se de astenia, febre, dores no corpo e sudorese. Como conduta para essa queixa, foi aumentada a dose de dipirona e depois substituída por paracetamol 750 mg. A paciente continuou o tratamento até a internação para o parto. Manteve o tempo todo, cerca de 100.000 leucócitos/mm^3, com neutrofilia e desvio à esquerda escalonado. Com 38 semanas de gestação, deu à luz um bebê normal, sendo seguida a conduta obstétrica. No dia seguinte ao parto, reiniciou o imatinibe e não procederá ao aleitamento materno. **Conclusão:** Pretendemos mostrar que há possibilidade de controle da LMC durante a gestação, mas há prejuízo para a qualidade de vida e riscos de ocorrência da crise blástica, pois a paciente que tratamos não apresentou sequer resposta hematológica, mantendo apenas leucometria estável. A paciente em questão já tinha dois filhos e, apesar da orientação, acabou engravidando durante o tratamento, pois não fazia uso de nenhum método contraceptivo.

477. O INIBIDOR DE IRS1/2, NT157, APRESENTA EFEITOS ANTIPROLIFERATIVOS E PRÓ-APOPTÓTICOS EM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS *JAK2V617F*

Fenerich BA[a], Machado-Neto JA[a], Alves APNR[a], Scopim-Ribeiro R[a], Fernandes JC[a], Silva FB[a], Campos PM[b], Scheucher PS[a], Rego EM[a], Traina F[a]

[a] *Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil*
[b] *Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT Sangue), Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Introdução: A JAK2 representa um importante alvo terapêutico em neoplasias mieloproliferativas (NMP). A ausência de resposta clínica completa ao ruxolitinibe, um inibidor seletivo de JAK1/2, indica a necessidade de novas abordagens terapêuticas. Nosso grupo identificou que o substrato do receptor de insulina 2 (IRS2) coopera com *JAK2V617F* na transformação maligna em NMP, e um trabalho de outro grupo de pesquisa demonstrou que a via de sinalização IGF1R contribui para patogênese das NMP. Esses dados sugerem que IGF1R/IRS representa um potencial alvo de inibição para o tratamento das NMP *JAK2V617F*. **Objetivos:** Avaliar os efeitos do tratamento com o inibidor de IRS1/2, NT157, isolado e em combinação com ruxolitinibe, em modelo celular de NMP *JAK2V617F*. **Métodos:** Células HEL JAK2^{V617F} foram tratadas ou não com NT157 em diferentes concentrações (0,2; 0,4; 0,8; 1,6 e 3,2 µM) por 24, 48 e/ou 72 horas e submetidas a ensaios de viabilidade celular (MTT), apoptose (anexina V/PI e clivagem de caspases), proliferação (Ki-67), clonogenicidade (formação de colônias), ciclo celular (PI) e expressão e ativação proteica (*western blot*). Alterações no perfil de expressão gênica foram avaliadas através de PCR array para oncogenes e supressores tumorais e validadas por PCRq. Adicionalmente, células HEL foram tratadas ou não com ruxolitinibe 0,3 µM e/ou NT157 0,4 µM ou NT157 0,8 µM e submetidas a avaliação de viabilidade celular, apoptose e ciclo celular. A análise estatística foi realizada através do teste ANOVA ou t de *Student*. **Resultados:** Em células HEL, o tratamento com NT157 promoveu a redução da viabilidade, clonogenicidade e proliferação celular ($p < 0,05$) e resultou em uma parada do ciclo celular em G_2/M ($p < 0,001$). NT157 induziu a apoptose, como verificado por anexinaV/PI ($p < 0,001$) e aumento da clivagem das caspases 3, 8 e 9. A exposição ao NT157 resultou em inibição da fosforilação de STAT3 e ERK e modulou a expressão de 23 oncogenes e genes supressores tumorais. Foram selecionados seis genes envolvidos na progressão do ciclo celular e apoptose para validação (n = 5). Foram identificados três oncogenes regulados negativamente após tratamento com NT157, incluindo *Ciclina D1*, *MYB* e *WT1*. Os genes *p21*, *JUN* e *FOS* apresentaram aumento da expressão gênica após exposição ao NT157. O tratamento combinado com ruxolitinibe não apresentou efeito potencializador, sendo que a redução da viabilidade nas condições de combinação corresponde ao efeito das monoterapias. Adicionalmente, os resultados da apoptose e do ciclo celular indicam que o tratamento combinado previne os efeitos citotóxicos do composto NT157. Células HEL tratadas com ruxolitinibe 0,3 µM e NT157 0,8 µM apresentaram redução no número de células apoptóticas em relação à monoterapia com NT157 0,8 µM ($p < 0,0001$). **Conclusões:** Em células HEL *JAK2V617F*, a inibição de IRS através do composto NT157 apresentou efeitos antineoplásicos e inibiu a sinalização IGF1R/IRS e STAT3. A análise da expressão gênica de oncogenes e supressores tumorais possibilitou maior compreensão dos mecanismos moleculares da ação de NT157. Por fim, o tratamento combinado de NT157 e ruxolitinibe não produziu efeito potencializador, e os nossos achados indicam que a monoterapia com NT157 pode ser uma abordagem terapêutica interessante em NMP. **Apoio:** FAPESP e CNPq.

478. ESTRATIFICAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES COM LEUCEMIA: IMPLEMENTAÇÃO DE LABORATÓRIO DE BIOLOGIA MOLECULAR EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA ONCOLÓGICA NO NORTE DO BRASIL

Pontes TB[a], Seabra AD[a], Júnior FAM[a,b], Peres PVG[a], Barbosa MMF[a], Araújo GS[a], Carneiro TX[a], Berg AVSVD[a], Burbano RMR[a,b]

[a] *Hospital Ophir Loyola (HOL), Belém, PA, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Pará (UFPA), Belém, PA, Brasil*

Objetivos: Prevalência dos diferentes tipos de leucemia diagnosticadas após a implementação do Laboratório de Biologia Molecular, assim como a rotina de análise qualitativa e quantitativa da fusão *BCR-ABL*, com a finalidade de dar assistência a pacientes com leucemia, atendidos no Hospital Ophir Loyola, em Belém, Pará. **Material e métodos:** O exame quantitativo da fusão foi realizado com kit comercial, composto de soluções para síntese de cDNA e quantificação dos transcritos BCR-ABL1 e ABL, de acordo com a escala internacional e seguindo o padrão de validação que permite mensurar a resposta molecular de cada paciente. Foi realizado utilizando calibradores internos. O teste qualitativo, utilizado para fins de diagnóstico, foi realizado a partir da síntese de cDNA a partir de mRNA e amplificado a partir de sondas inventoriadas. **Resultado:** Em seis meses, 90 pacientes do hospital já foram atendidos com os testes moleculares, sendo 15,55% de pacientes com LLA e 71,11% com LMC. Do total, 49% eram pacientes em fase de diagnóstico (PD) e 51% eram pacientes em acompanhamento molecular (AM), que, anteriormente, haviam começado o tratamento com base no diagnóstico convencional. Entre os PDs, 13 foram positivos para fusão *BCR-ABL* e, entre os pacientes de AM, seis mostraram queda de 5,0 logaritmos e 14 tiveram ausência de resposta ao tratamento. **Discussão:** Dados publicados pela OMS em 2012 estimavam um aumento de 352 mil novos casos de leucemia no mundo, com 265 mil óbitos. Dados do INCA de 2016 fazem uma estimativa de 10.070 novos casos de leucemia no Brasil, com 6.316 óbitos aproximadamente. Para a Região Norte, as taxas estimadas de novos casos são de 3,81/100 mil homens e 3,01/100 mil mulheres. A alta taxa de mortalidade encontrada nessa neoplasia está diretamente ligada a um pior prognóstico, especialmente em regiões de menos poder socioeconômico, e à dificuldade de diagnóstico precoce da doença, visto que seus sintomas são inespecíficos e podem ser associados a outras condições clínicas. O diagnóstico das leucemias teve um grande avanço nas últimas décadas, em especial com a implementação dos testes moleculares, como a detecção e quantificação da fusão *BCR-ABL*, a qual interfere diretamente no prognóstico e no tratamento da doença. Nossos dados mostram que, dos 90 pacientes já atendidos pelo laboratório, 49% foram de diagnóstico, sendo 29,54% destes positivos para a fusão *BCR-ABL*. A presença desse transcrito direciona o tratamento, com o uso de inibidores de tirosino quinases, e a quantificação dele permite acompanhar a resposta de cada paciente ao tratamento, melhorando o prognóstico da doença. **Conclusão:** Com base nesses resultados preliminares, a implementação do Laboratório de Biologia Molecular dentro do hospital tem servido como um importante apoio à equipe médica no tratamento de pacientes acometidos por leucemia, permitindo a rápida resposta laboratorial, com a possível mudança no tratamento do paciente, culminando na diminuição do tempo de internação do paciente no hospital.

479. PERFIL DOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC) TRATADOS COM NILOTINIBE EM SEGUNDA LINHA

Bismara AGP[a], Campos FM[a], Takao GM[a], Paula GE[a], Vigorito MT[a], Cruz MG[a], Santos EAD[b], Goncalves MA[b], Vecina AC[a], Cliquet MG[a]

[a] *Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde (FCMS), Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), Sorocaba, SP, Brasil*

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia associada a uma alteração cromossômica, a translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22 [t (9;22)], que origina o gene de fusão BCR/ABL e cujo produto envolve-se na gênese da doença. Avanços no tratamento da LMC surgiram com o desenvolvimento de inibidores da tirosino quinase (TK), como o imatinibe. Embora o imatinibe modifique a história natural da doença, há pacientes que desenvolvem resistência primária, secundária ou toxicidade ao tratamento. Visando melhorar os resultados no tratamento da LMC e diminuir seus efeitos colaterais, desenvolveram-se inibidores de TK de 2ª geração, como o nilotinibe. A ação do nilotinibe parece ser mais potente que a do imatinibe e funciona como um inibidor de imatinibe-resistente de Bcr/Abl. *In vitro* é um excelente inibidor de fosforilação de Bcr/Abl, sendo projetado para ligar fortemente a proteína Bcr-Abl, aumentando assim sua eficácia. **Objetivos:** Traçar o perfil de pacientes com LMC em tratamento de segunda geração e entender o motivo da troca do inibidor. **Materiais e métodos:** O estudo foi realizado no Serviço de Hematologia do Conjunto Hospitalar de Sorocaba em pacientes com LMC em tratamento com nilotinibe (inibidor de TK de 2ª geração). As informações foram colhidas por meio de análise de 11 prontuários, buscando conhecer a data de diagnóstico de LMC, a duração do tratamento com imatinibe, o motivo da troca de inibidor de TK e qual a atual resposta apresentada com o nilotinibe. **Resultados:** Dos 11 prontuários analisados, 54,5% eram homens. A média de idade foi de 53,7 anos. A média de meses utilizando o imatinibe e o nilotinibe foi, respectivamente, 34,7 e 27,2 meses. Dos prontuários analisados, 7 (63,6%) pacientes passaram a utilizar o nilotinibe por resistência e 4 (36,4%) devido à toxicidade e efeitos colaterais do imatinibe. Dos 11 pacientes, 2 não fazem mais tratamento com inibidor de TK. Nos demais, 5 apresentam resposta molecular maior (RMM) e 3 apresentam resposta molecular completa (RMC), e 1 paciente em uso de inibidor de TK não apresentou RMM. **Discussão:** Com a análise dos prontuários, foi verificado que a resistência à droga foi o principal motivo para a troca de inibidor de TK (63,6%) e, destes, apenas 1 apresentou resistência primária. A média de meses utilizando imatinibe foi de 44,4 meses e 86% deles atingiram a RMM ou a RMC com a troca para nilotinibe. Dos pacientes que trocaram de inibidor de TK devido à toxicidade (36,4%), a média de meses utilizando imatinibe foi de 17,75 meses e 50% atingiram a RMM ou RMC. Os pacientes analisados que estão em RMC tiveram uma média de 56,7 meses de uso de nilotinibe. **Conclusão:** O uso de nilotinibe nos pacientes que apresentaram resistência ou reações adversas mostrou-se eficaz em comparação aos efeitos do imatinibe. Com os dados obtidos, a resposta molecular completa também é um fator presente nos pacientes que obtiveram sucesso no tratamento de longo prazo.

480. A INIBIÇÃO FARMACOLÓGICA DE IRS1/IRS2 REDUZ A EXPRESSÃO DE ONCOGENES E AUMENTA A EXPRESSÃO DE SUPRESSORES TUMORAIS EM CÉLULAS BCR-ABL1 POSITIVAS

Scopim-Ribeiro R, Machado-Neto JA, Fernandes JC, Fenerich BA, Rego EM, Traina F

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Introdução: O uso de inibidores de tirosinoquinase (TKI) no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) tem se mostrado a melhor alternativa terapêutica, embora a persistência da célula-tronco leucêmica leve à recaída em um número expressivo de pacientes, exigindo a identificação de novas proteínas importantes na sinalização BCR-ALB1. A expressão do Substrato do Receptor de Insulina-1 (IRS1) foi previamente identicada como positivamente correlacionada com a sobrevida em leucemia linfoide aguda BCR-ABL1+. Em células K562, IRS1 associa-se com BCR-ABL1 e ativa a via PI3K/Akt/mTOR e MAPK, sugerindo que as proteínas IRS tenham participação na biologia da LMC. NT157 foi desenvolvido como inibidor farmacológico de IRS1/IRS2 e nosso grupo de pesquisa verificou seu efeito na redução da viabilidade e proliferação celular e indução da apoptose em células K562. **Objetivos:** Investigar o efeito de NT157 na expressão de genes envolvidos nas vias de sinalização do câncer. **Métodos:** Células K562 tratadas ou não com NT157 (1,6 µM) foram submetidas à análise de expressão gênica de um painel de vias de sinalização do câncer através de PCR quantitativo em tempo real (*qRT-PCR array*). Análise estatística foi obtida através do teste de *Mann-Whitney*. **Resultados:** A análise por PCR-array identificou 39 genes diferencialmente expressos, dentre os 156 testados na plataforma de *PCR array,* após tratamento com NT157. Experimentos de validação confirmaram que NT157 reduz a expressão dos fator de transcrição E2F1, da quinase dependente de ciclina 2 (CDK2), de B-cell CLL/lymphoma (BCL2) e da quinase 8 de proteínas ativadas por agentes mitógenos e aumenta a expressão do inibidor de ciclina dependente de quinase 1A (CDKN1A) e do fator de transcrição FOXO3 em células K562 ($p < 0,05$). **Conclusão:** Nosso estudo demonstrou que a redução na viabilidade e proliferação celular previamente verificada em linhagem celular K562 após inibição farmacológica de IRS1/IRS2 ocorre através da regulação da expressão de oncogenes e supressores tumorais, importantes alvos de terapias alternativas anti-LMC. **Financiamento:** CNPq e FAPESP.

481. PREVALÊNCIA DA MUTAÇÃO DO GENE JAK2 NAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS PHILADÉLFIA NEGATIVAS E SUA INFLUÊNCIA CLÍNICA NA TROMBOCITEMIA ESSENCIAL

Kos IA, Assef JVC, Ariello LE, Mion AL, Spinelli BFB, Medeiros LA, Nabhan SK, Padilha SL

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivos: Verificar a prevalência da mutação do gene JAK2 nas neoplasias mieloproliferativas Filadélfia negativas (NMPh-) no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR) e avaliar a influência clínica e laboratorial dessa mutação na trombocitemia essencial (TE). **Materiais e métodos:** O estudo baseou-se na análise retrospectiva de 112 prontuários dos pacientes do Ambulatório de Doenças Mieloproliferativas do HC-UFPR testados para a mutação e com critérios diagnósticos para as NMPh-, no período de 2010 a 2015. Os dados analisados quanto à demografia foram: sexo, idade, idade no diagnóstico e tempo de doença. Quanto à clínica, foi averiguada a presença de eventos hemorrágicos, eventos trombóticos, esplenomegalia, sintomas constitucionais (febre, sudorese, perda de peso) e prurido. Dos dados laboratoriais foram avaliados o *status* mutacional do gene JAK2, além dos parâmetros de hemograma no momento do diagnóstico: hematócrito (VG), hemoglobina (Hb), número de leucócitos e número de plaquetas. As variáveis categóricas foram analisadas por meio do teste "chi" quadrado, enquanto as variáveis contínuas foram analisadas por meio do teste t de Student. Nenhum dos pacientes estava sob uso de medicamentos citorredutores no momento do diagnóstico. **Resultados:** A mutação do gene JAK2 foi encontrada em 63% (36/57) dos casos de TE, 81% (30/37) na PV e 50% (9/18) na MF. Dos 57 pacientes com TE, 20 (35,09%) apresentaram eventos trombóticos, sendo a maioria do grupo JAK2 positivo (18/57, 31,58%) *versus* 2 do grupo JAK2 negativo (3,51%) (p = 0,002). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos outros parâmetros clínicos. Quanto ao VG, a média encontrada para o grupo JAK2 positivo foi 42,64% (± 0,834) *versus* 40,12% (± 0,839) na amostra JAK2 negativo (p = 0,052). As médias encontradas para a dosagem de hemoglobina foram de 13,85 g/dL e 13,04 g/dL para os grupos JAK2 positivo e negativo, respectivamente (p = 0,076). Relativamente à dosagem total de leucócitos, as médias foram 11.249 cel/mm^3 e 9.956 cel/mm^3 para o grupo JAK2 positivo e negativo, respectivamente (p = 0,270). Os valores de plaquetas no grupo JAK2 positivo foram 1.072.471 cel/mm^3, comparado a 1.230.714 cel/mm^3 do grupo JAK2 negativo (p = 0,462). **Conclusões:** Na amostra analisada, a presença da mutação do gene JAK2 conferiu aos pacientes com TE um fenótipo diferente, principalmente relacionado a maior frequência de eventos trombóticos e maiores valores de hematócrito. A frequência de eventos trombóticos sugere uma terapêutica mais agressiva no grupo positivo para a mutação, preferencialmente com citorredutores (hidroxiureia) e antiagregantes plaquetários, já recomendados nesta situação.

482. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA REFRATÁRIA TRATADOS EM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

Bosi GR, Fogliatto L, Pereira MP, Costa TEV, Silva EG, Burin MM, Teixeira BB, Zaltron RF, Daudt LE, Silla LMR

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma desordem mieloproliferativa clonal cuja transformação neoplásica da célula-tronco hematopoiética ocasiona o acúmulo das células mieloides e seus progenitores. A introdução dos inibidores de tirosinoquinase (TKI) mudou drasticamente a história clínica dos pacientes com LMC. Apesar de todos avanços, o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ainda é considerado o único tratamento capaz de gerar a cura; apesar disso, somente 15% a 30% dos pacientes serão candidatos a este procedimento. O melhor momento para a realização do TCTH ainda é controverso. Alguns estudos sugerem que a falha a um segundo TKI já pode indicar a necessidade do TCTH. A principal desvantagem do TCTH é o elevado nível de morbimortalidade relacionado ao procedimento. **Objetivo:** Identificar o perfil epidemiológico dos pacientes portadores de LMC, acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), e comparar a sobrevida destes com critérios para realização de TCTH ou já submetidos a este procedimento aos pacientes que respondem às primeiras linhas de TKI. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional por meio de revisão de prontuário com todos os casos de LMC que realizaram acompanhamento no HCPA. Dentro dessa população, foi analisado o subgrupo de pacientes com pelo menos um dos seguintes critérios: falha no uso de Nilotinibe ou Dasatinibe como tratamento de segunda linha ou portadores de mutação T315I. Também foram incluídos pacientes que não responderam ou não toleraram os três TKI disponíveis no Brasil e que, por isso, estão em uso paliativo de hidroxiureia (HU), portadores de LMC em fase acelerada ou crise blástica n diagnóstico e aqueles já submetidos ao TCTH. Para descrição da amostra, foram utilizados porcentagem, média e desvio padrão. Para comparação entre o subgrupo de interesse com os demais pacientes, foi utilizado qui-quadrado. A Curva de sobrevida global foi analisada através do teste de Kaplan-Meier. A comparação entre as curvas de sobrevida foi realizada com o teste log-rank. **Resultados:** A amostra total foi composta por 224 pacientes, sendo 132 (58,9%) homens. O subgrupo de interesse foi composto por 73 pacientes, a maioria do sexo masculino (56,2%) com idade média de 45,53 ± 17,95 anos. Destes, 95,5% apresentaram ECOG ≤ 2 no diagnóstico e baixo índice de comorbidades de acordo com índice de Charlson, com 89,9% apresentando escore ≤ 2. Desse grupo, 27 pacientes realizaram pesquisa de mutação, sendo 18 resultados negativos, e 2 apresentam mutação T315I. Vinte e oito pacientes (38,4%) estão em uso ou receberam TKI de terceira linha, 5 (6,8%) fazem uso de HU paliativa e 18 (24,7%) foram submetidos ao TCTH. Dos 73 pacientes, 28 (38,4%) foram a óbito. Na amostra contendo todos os pacientes acompanhados no HCPA, a sobrevida global (SG) aos 78 meses foi de 83,3%. Comparando-se o subgrupo de interesse com os pacientes respondedores ao TKI em primeira e segunda linha, aos 78 meses, a SG foi de 69,2% e 91,3%, respectivamente (p < 0,0001). **Conclusão:** Pacientes portadores de LMC que apresentam falha às primeiras linhas de tratamento e que precisam fazer uso de tratamentos de terceira linha ou mesmo serem submetidos à realização de TCTH apresentam sobrevida muito inferior aos demais pacientes. Sendo assim, essa subpopulação pode se beneficiar de novas terapêuticas como a terapia celular.

483. CARACTERIZAÇÃO DE VESÍCULAS EXTRACELULARES EM PACIENTES PORTADORES DE MIELOFIBROSE

Rodrigues LP[a], Silva JB[a], Silva WKFL[a], Nonino A[a,b], Mascarenhas CDC[a], Pereira RW[a]

[a] *Programa de Pós-graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Unidade de Hematologia e Hemoterapia, Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, DF, Brasil*

A Mielofibrose é uma doença hematológica inserida no grupo de neoplasias mieloproliferativas. Possui como principal característica a fibrose da medula óssea, consequência de uma variedade de mudanças histológicas apresentadas no microambiente medular. O desenvolvimento da doença está relacionado à expansão clonal de células-tronco mieloides, expressão anormal de citocinas, hipercelularidade das linhagens mieloides e também de hematopoiese extramedular. A fisiopatogênese da Mielofibrose envolve a ativação de vias de transdução de sinais, podendo ocorrer devido a rearranjos genéticos e mutações que alteram a estrutura de proteínas Tirosinas Quinases, tornando as células progenitoras hematopoiéticas independentes ou hipersensíveis às citocinas, gerando o comportamento celular anômalo. Estudos recentes demonstraram que microvesículas produzidas por células do organismo podem estar associadas ao processo de comunicação celular devido ao seu conteúdo intravesicular, capaz de regular diversos processos celulares. O presente estudo avaliou amostras de plasma de 30 indivíduos, sendo 18 pacientes portadores de Mielofibrose e 12 indivíduos controle. Utilizando a tecnologia de Resistência de Pulso (Qnano) e Western Blott, observou-se que a quantidade de microvesículas liberadas por pacientes portadores de Mielofibrose é relativamente maior que no grupo controle. Sabendo de sua importância no processo de comunicação celular, bem como sua capacidade de carreamento de moléculas, os dados preliminares sugerem que as Microvesículas podem estar relacionadas ao processo fisiopatológico, tendo, portanto, um papel promissor como biomarcador e também como rota para intervenção terapêutica.

484. INCIDÊNCIA DAS NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS NO HOSPITAL ESTADUAL DE TRANSPLANTES "DR. EURYCLIDES DE JESUS ZERBINI" E A CORRELAÇÃO DA PRESENÇA DA MUTAÇÃO DA JAK2 E EVENTOS TROMBÓTICOS

Pereira LSM[a], Souto EX[b], Perobelli LLM[b], Oliveria GL[b], Ishikawa VK[a], Assis MCG[a,b]

[a] *Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Hospital de Transplantes Dr. Euryclides de Jesus Zerbini, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: O presente estudo consiste em avaliar os pacientes portadores de Neoplasia Mieloproliferativa Crônica - Philadelfia negativo, cujas complicações mais frequentes são a hemorragia, a trombose e a transformação em leucemia mieloide aguda (LMA). Uma parte desses pacientes apresenta a mutação *JAK2V617F* positiva, responsável por aumentar a proliferação e diferenciação celular mieloide, e a presença da mutação da *JAK2V617F* aumenta o risco de trombose. **Objetivo:** Avaliar a presença da mutação da JAK2 nos portadores das Neoplasias Mieloproliferativas Crônicas diagnosticados no Hospital Estadual de Transplantes "Dr. Euriclydes Jesus Zerbini"no período de 2005 a 2014 e verificar se há correlação entre a presença da mutação da JAK2 e a incidência de eventos trombóticos. **Métodos**: O estudo é retrospectivo com amostra de 213 prontuários. **Discussão:** Pesquisas recentes, mais precisamente no ano de 2014, mostram que a presença da mutação *JAK2V617F* e doenças cardiovasculares são riscos adicionais para os pacientes com o diagnóstico de Neoplasia Mieloproliferativa Crônica apresentarem eventos trombóticos. **Conclusão:** Nosso estudo evidenciou que o subtipo mais frequente é o da Trombocitemia Essencial e não observamos correlação entre a presença da Mutação da JAK2 e eventos trombóticos. Ambos achados diferem da literatura.

485. LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA COM MUTAÇÃO DO JAK 2: RELATO DE CASO

Simão MS, Souza AR, Roque M, Guimarães AJU, Gerk EMCR, Rocha LK

Instituto de Hematologia Arthur de Siqueira Cavalcanti (HEMORIO), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) encontra-se no grupo das doenças definidas como mielodisplásicas/mieloproliferativas pela classificação da OMS (2008) de neoplasias mieloides. Trata-se de uma desordem clonal de células-tronco hematopoiéticas caracterizada por monocitose no sangue periférico, com características mielodisplásicas e mieloproliferativas na medula óssea. Devido ao padrão de sobreposição dessas características, encontramos uma diversidade de apresentações clínicas, e o diagnóstico deve ser definido e revisado regularmente, considerando critérios clínicos, histopatológicos e análise de sangue periférico e medula óssea. Estudos da arquitetura clonal dessas neoplasias sugerem mutações clonais que levam ao desenvolvimento da doença e padrão de expressão clínica. A mutação do JAK 2 está presente em 5-10% dos casos. **Relato de caso:** WFL, sexo masculino, 60 anos, natural e residente do RJ. Aposentado. Trabalhava como autônomo. Tabagista, 30 maços/ano. Previamente hígido, procurou atendimento médico com queixa de dor abdominal e plenitude. Exames iniciais evidenciando poliglobulia e leucocitose (hematócrito: 58%, leucograma: 96.000 mm^3, plaquetas: 145.000 mm^3), sendo encaminhado ao HEMORIO. Hematoscopia com proliferação de setor mieloide e desvio até mielócitos, cerca de 10% de células monocíticas. Sem eosinofilia e ausência de blastos. Iniciado citorredução com hidroxiureia (HU) e 2 sangrias terapêuticas. Realizado exames complementares com os seguintes resultados: Mielograma com medula hipercelular, predomínio de setor mieloide. Presença de monócitos e promonócitos. BMO sugestiva de doença mieloproliferatica, com displasia megacariocítica e eritróide. Fibrose reticulínica leve. Pesquisa para mutação de JAK 2 positivo e bcr-Abl negativo. Citogenética sem metáfase. Tomografias sem alterações significativas, exceto esplenomegalia. Recebe diagnóstico inicial de Policitemia Vera e mantido citorredução. Cerca de 1 mês após, persiste leucocitose e evolui com anemia progressiva, além de necessidade transfusional. Internado para nova investigação, porém mantém alterações prévias, com mais displasia e hipoplasia eritroide em mielograma. Mantém monocitose em sangue periférico. Definido diagnóstico de LMMC, recebe alta com HU e eritropoetina. Evolui com difícil controle de leucograma e má resposta à terapêutica. Optado por inicio de hipometilante-azacitidina. Ainda em primeiro ciclo, segue acompanhamento. **Discussão:** A LMMC encontra-se no grupos das síndromes mielodisplásicas/mieloproliferaticas, representando em torno de 10% das síndromes mielodisplásicas. Sua principal característica é a monocitose, com ausência de blastos na periferia e sem a translocação 9;22 (BCR-abl). A mutação no JAK 2 pode estar presente em uma pequena proporção de pacientes, geralmente associada a mutações secundárias. Essas mutações podem estar relacionadas com o padrão de apresentação e classificação de risco da doença, devendo ser analisadas de forma criteriosa. Apesar do progresso no conhecimento da doença, o tratamento ainda é limitado e pouco efetivo, com prognóstico sombrio e sobrevida de meses para os pacientes de alto risco. Avanços nas técnicas de biologia molecular e no conhecimento genômico têm permitido maior entendimento do curso dessas doenças, auxiliando no diagnóstico, escolha de terapêuticas e possibilitando desenvolvimento de novas drogas.

486. FALHA DO IMATINIBE E PERFIL DE TOXICIDADE AOS INIBIDORES DE SEGUNDA GERAÇÃO

Pereira MP, Fogliatto LM, Bosi GR, Vanelli T, Silva EG, Burin M, Teixeira BB, Zaltron RF, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A sobrevida global dos pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC) em remissão citogenética dois anos após mesilato de Imatinibe (MI) não é estatisticamente diferente da população em geral. Contudo, no estudo IRIS, 45% dos pacientes não estavam mais em uso de MI por falha terapêutica ou intolerância após 8 anos de seguimento. Esse grupo de pacientes apresenta menor sobrevida livre de progressão, sendo importante conhecer a evolução clínica desses pacientes e o perfil de toxicidade aos inibidores de tirosina quinase (ITK) de segunda geração fora de estudo clínico. **Objetivo:** Avaliar a evolução clínica de pacientes com falha terapêutica e/ou intolerância ao MI em uso ITK de segunda geração e seu perfil de toxicidade. **Métodos:** Análise retrospectiva de prontuário dos pacientes com LMC atendidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre de 2000 a 2016 com falha ou intolerância ao MI em uso de ITK de segunda geração. Apenas eventos adversos que resultaram na troca do ITK foram analisados. A escolha entre Dasatinibe e Nilotinibe foi baseada na decisão do médico assistente, considerando comorbidades e ITK disponível na época. **Resultados:** Noventa dos 224 pacientes apresentaram falha terapêutica e/ou intolerância ao MI, necessitando de ITK de segunda geração. Em relação ao motivo de troca para o segundo ITK, em 33 (36,7%) pacientes foi por resistência primária, 23 (25,6%) por resistência secundária, 26 (28,9%) por intolerância e 8 (8,9%) apresentaram progressão. Em relação ao TKI utilizado como tratamento de segunda linha, 48 (53,3%) pacientes foram tratados com Dasatinibe e 41 (46,7%) com Nilotinibe. Intolerância ao MI foi observada em 26 pacientes: 9 pacientes com toxicidade hematológica (principalmente plaquetopenia grau III e IV) e 17 pacientes com toxicidade não hematológica, como hepatotoxicidade, mialgia, câimbras e *rash*. Intolerância ao Nilotinibe foi verificada em 16 pacientes: 7 com toxicidade hematológica e 9 com toxicidade não hematológica, como hepatoxicidade, epigastralgia, evento cardiovascular e rash. Em relação à intolerância ao Dasatinibe, 3 pacientes apresentaram derrame pleural e 3 pacientes toxicidade hematológica (plaquetopenia grau III e IV), necessitando de suspensão do tratamento. Trinta e nove pacientes necessitaram de um terceiro ITK: 17 (40,5%) pacientes por resistência primária, 5 (11,9%) por resistência secundária, 19 (45,2%) por intolerância e 1 (2,4%) apresentou progressão. Dos 6 pacientes com tratamento suspenso definitivamente por eventos adversos graves, observou-se 1 óbito por progressão, 3 mantêm tratamento com Hidroxiureia e 2 pacientes com resposta molecular maior. Em relação à evolução clínica, 46 (51,1%) apresentaram falha a dois ITK, 25 (27,7%) foram a óbito (11 por progressão, 5 por complicações do tratamento e 8 por outras causas), 8 pacientes necessitaram de TCTH por falha a ITK, 7 estão em tratamento com Hidroxiureia e 1 paciente em uso de Interferon aguardando TCTH. A sobrevida global deste grupo com falha ao tratamento de primeira linha foi estimada em 36% em 254 meses. **Conclusão:** Pacientes com falha ou intolerância ao MI apresentam menor sobrevida global, com maior necessidade de TCTH, evolução para tratamento paliativo e maior mortalidade. Novos ITK (Bosutinibe, Ponatinibe) ainda não estão disponíveis no Brasil. Sendo assim, o manejo de má aderência, pesquisa de mutações, identificação e intervenção precoce dos efeitos adversos dos ITK são essenciais para menor morbidade e mortalidade.

487. A INFLUÊNCIA DA MUTAÇÃO DO GENE JAK2 NA MIELOFIBROSE PRIMÁRIA

Kos IA, Assef JVC, Ariello LE, Mion AL, Spinelli BFB, Medeiros LA, Nabhan SK, Padilha SL

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivos: Verificar a influência clínica e laboratorial da mutação do gene JAK2 em pacientes com Mielofibrose primária, comparando pacientes com e sem a presença da mutação no ambulatório de doenças mieloproliferativas do HC-UFPR. **Materiais e métodos:** O estudo foi realizado a partir de um desenho observacional e retrospectivo. Foram analisados 18 prontuários de pacientes com diagnóstico de mielofibrose primária segundo os critérios da Organização Mundial da Saúde. Os dados analisados quanto a demografia foram: sexo, idade, idade no diagnóstico e tempo de doença. Quanto à clínica, foram averiguados a presença de eventos hemorrágicos, eventos trombóticos, esplenomegalia, sintomas constitucionais (febre, sudorese, perda de peso) e prurido. Dos dados laboratoriais, foram avaliados o *status* mutacional do gene JAK2, bem como os parâmetros de hemograma no momento do diagnóstico: hematócrito (VG), hemoglobina (Hb), número de leucócitos e número de plaquetas. Para análise das variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fischer e das variáveis contínuas, o teste t de Student. **Resultados:** A mediana de idade no grupo foi de 66,5 anos (32-88), sendo de 69 (32-88) no grupo positivo para a mutação do gene JAK2 e de 58 (39-76) ($p > 0,05$) no grupo negativo. 9/18 (50%) pacientes possuíam a mutação do gene JAK2. Não houve diferenças estatisticamente significativas na análise dos parâmetros clínicos. Os valores médios de hemoglobina foram 10,87 (± 2,82) e 7,95 (± 2,85) ($p = 0,02$) e de hematócrito foram: 35,10 (± 9,76) e 22,92 (± 7,64) ($p = 0,02$) para os grupos com e sem a mutação, respectivamente. Os valores de leucócitos e plaquetas não foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos. Foi registrada uma progressão para leucemia aguda em cada grupo ($p > 0,05$) e 4 óbitos no grupo negativo para a mutação *versus* 2 óbitos no grupo positivo para a mutação ($p > 0,05$). **Conclusão:** Apesar de não haver diferenças nos eventos clínicos entre os grupos com e sem a mutação, na amostra avaliada houve diferenças significativas nos parâmetros laboratoriais do hemograma: hematócrito e hemoglobina, sugerindo que a presença da mutação confere mieloproliferação mais acentuada, especialmente relacionada à série vermelha, conferindo um fenótipo diferenciado. Porém, ressaltamos o tamanho reduzido da amostra, que compromete a significância do resultado.

488. A DETERMINAÇÃO DA MUTAÇÃO DO GENE JAK2 NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – UMA ANÁLISE DE 5 ANOS DE REALIZAÇÃO DO TESTE

Kos IA, Assef JVC, Ariello LE, Mion AL, Spinelli BFB, Medeiros LA, Nabhan SK, Padilha SL

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Objetivos: Analisar os resultados dos testes para determinação da mutação do gene JAK2 ao longo de 5 anos em um hospital escola. **Materiais e métodos:** A pesquisa da mutação foi realizada no laboratório de Imunogenética, no Setor de Ciências da Saúde da UFPR, através da análise de amostra do sangue periférico dos pacientes. O DNA genômico foi amplificado por primers previamente produzidos e os produtos do PCR foram diretamente sequenciados e analisados manualmente e pelo *software* Mutation Surveyor (versão 2.0; Softgenetics). Os diagnósticos dos pacientes foram obtidos através da análise dos prontuários. **Resultados**: Dos 250 pedidos de exames realizados de 2010 a 2015, foram analisados 149 prontuários. Dos 149 prontuários analisados, 112 pacientes (75%) eram portadores de uma das neoplasias mieloproliferativas filadelfia negativo (NMPh-). Dentro deste grupo, 75 pacientes (67%) apresentaram positividade para a mutação do gene JAK2. 37 pacientes (25%) tiveram a pesquisa da mutação solicitada, no entanto não tiveram o diagnóstico de NMPh- confirmado, tendo, dessa forma, outros diagnósticos estabelecidos. Dentre os outros diagnósticos, podem ser citados a poliglobulia familiar, a leucemia mieloide crônica e outras trombofilias diversas. Neste grupo, nenhum paciente apresentou mutação do gene JAK2. **Conclusão:** As neoplasias mieloproliferativas são um conjunto de doenças pouco prevalentes. Seu diagnóstico muitas vezes é orientado pelos exames laboratoriais. A análise do serviço demonstra, entre outros elementos, que a pesquisa do gene JAK2 é útil não apenas para confirmação diagnósica, mas como meio de exclusão, em outros diagnósticos diferenciais. Todavia, nota-se que, em alguns casos, a pesquisa da mutação ainda é realizada sem necessidade.

489. OTIMIZAÇÃO DA TERAPÊUTICA DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA COM IMATINIBE E TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Rodrigues PS, Lopes UA, Daltro F, Silva FM

Centro Universitário São Lucas, Porto Velho, RO, Brasil

A leucemia mieloide crônica (LMC) é caracterizada pela infiltração de células neoplásicas em vários tecidos, como no sangue e na medula óssea. Ela é caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph+), e o mais importante alvo para os tratamentos quimioterápicos é o produto resultado desse rearranjo, que atualmente tem o Mesilato de Imatinibe como principal fármaco que atua nessa alteração. O objetivo deste trabalho é analisar a resposta terapêutica do Mesilato de Imatinibe e o Transplante de Medula Óssea e suas vantagens e desvantagens baseado em Pesquisa Bibliográfica. **Resultados:** A inclusão do mesilato de imatinibe transformou o tratamento da leucemia mieloide crônica no mundo: apesar de não ser capaz de curar a LMC, ele tem a capacidade de chegar ao controle no longo prazo, na maior parte dos doentes, podendo ter a negativação do cromossomo Philadelphia. O imatinibe geralmente é bem tolerado, mas a presença de efeitos adversos pode ser relatada por vários pacientes que fizeram uso desse medicamento, e a presença de resistência ao fármaco, de acordo com relatos literários, pode ser observada em 10% dos pacientes. O transplante de medula óssea (TMO) tem como objetivo renovar a hematopoese anormal em pacientes com patologias hematológicas malignas e é recomendado nos primeiros 12 meses após o diagnóstico, devido à maior taxa de sobrevida, porém, só é realizado quando o doador é HLA compatível, disponível para somente 15% dos pacientes, e, além disso, é recomendado para pacientes mais jovens, sendo sua aplicação limitada. Embora o transplante seja a grande chance de cura, há vários fatores de risco, que podem ser pré-transplante ou pós-transplante. Nos casos em que a doença progride para uma fase avançada ou não havendo possibilidades da realização do tratamento com o imatinibe, o TMO então é indicado como tratamento de primeira linha. **Discussão:** Até o momento, o imatinibe tem oferecido uma boa qualidade de vida para os pacientes, principalmente para aqueles que não podem realizar o transplante ou apresentam resistência a outras linhas terapêuticas, apresentando também baixa toxicidade. Contudo, surgem alguns questionamentos sobre o tratamento com o mesilato de imatinibe, por exemplo, os efeitos desse medicamento no longo prazo, em casos de necessidade de aumentar a dose da droga. Isso poderia levar a toxicidade, surgimento de efeitos colaterais graves, tendo então a necessidade de um monitoramento e, por ser um medicamento recente, podem ocorrer efeitos adversos não relatados. Apesar de o TMO ser a única possibilidade de cura, é muito difícil achar doadores compatíveis, o que faz com que haja a progressão da doença e óbito. Ainda que os pacientes transplantados tenham uma grande chance de cura, há muitos fatores de risco, como a fase da doença, tempo de diagnostico, tipo de doador, idade do paciente; estudos mostram que o tratamento tem melhor resultado em pacientes jovens. **Conclusão:** Neste trabalho, foi possível observar que ambas as terapêuticas têm se mostrado bastante eficazes no tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica e, embora os pacientes com uso de imatinibe tenham apresentado efeitos adversos, esses têm sido bem controlados, mas, até o momento, ele não é uma terapia curativa, talvez futuramente, com o avanço de novos fármacos, eles possam apresentar um potencial curativo para LMC.

490. PADRONIZAÇÃO DO TESTE MOLECULAR PARA PESQUISA DE MUTAÇÕES NO EXON 10 DO GENE MPL E IMPLEMENTAÇÃO DO TESTE NO DIAGNÓSTICO CLÍNICO EM UM HOSPITAL PRIVADO DA CIDADE DE SÃO PAULO

Carvalho FP, Mangueira CLP, Pinho JRR, Petroni RC, Constantino FR, Rosa SEA, Campregher PV

Laboratório Clínico, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Neoplasias Mieloproliferativas (NMPs) são doenças clonais de células-tronco hematopoéticas, nas quais há o aumento da proliferação das séries mieloides, o que leva à leucocitose no sangue periférico,

aumento da massa eritrocitária ou trombocitose. NMPs podem progredir para fibrose medular ou transformação leucêmica. Entre elas, a policitemia vera (PV), a mielofibrose idiopática (MF) e a trombocitemia essencial (TE) se destacam por suas similaridades genéticas. Marcadores moleculares de relevância, como receptor de trombopoetina (MPL), são de grande importância para o manejo clínico e terapêutico desse grupo de pacientes, onde a presença de mutação no exon 10 desse gene associada ao quadro clínico compatível confirma o diagnóstico de trombocitemia essencial ou mielofibrose primária. **Objetivo:** Padronizar a metodologia para detecção de mutações no exon 10 do gene MPL em sangue periférico e medula óssea de pacientes portadores de neoplasias mieloproliferativas para implementação do teste em um serviço de diagnóstico clínico em um hospital privado da cidade de São Paulo. **Material e métodos**: Para a validação do teste, selecionamos amostras negativas para a mutação JAK2 V617F e com hemograma suspeito para doença mieloproliferativa. Um total de 39 amostras de sangue periférico e medula óssea foram selecionadas. Foram selecionadas também 4 amostras positivas para a mutação do JAK2 V617F para serem usadas como controles negativos. Foi extraído o DNA através do kit Qiamp DNA Mini Kit (Qiagen), submetido à PCR (reação em cadeia da polimerase) utilizando iniciadores específicos. O produto de PCR foi purificado por ExoSAP-IT® (Affimetrix) e sequenciado pelo kit BigDye®Terminator v3.1 (Applied Biosystems) utilizando a plataforma ABI 3500xL. A padronização do teste seguiu as normas do CAP (College of American Pathologists). **Resultados:** Dentre as amostras estudadas, 2 (5,13%) apresentaram a mutação W515K no exon 10 do gene MPL, e as outras 37 (94,87%) foram ausentes para a mutação. As 04 amostras positivas para JAK2 apresentaram resultado negativo, como esperado. **Discussão:** As duas mutações mais frequentes no exon 10 do gene MPL são W515K e W515L, e as variantes W515S, W515A e S505N também são encontradas, mas são raras e estão associadas à trombocitose familiar hereditária. W515K e W515L são detectadas em 5 a 10% dos doentes com MF e em mais de 9% dos casos de TE sem mutação *JAK2V617F*. Esses resultados corroboram a literatura e concernem viabilidade e importância na padronização deste ensaio. **Conclusão:** A pesquisa de mutações no exon 10 do gene MPL foi padronizada com sucesso em sangue total e medula óssea e o teste foi incluído na rotina do laboratório clínico deste hospital. A busca por mutações no receptor de trombopoetina estabelece um marcador molecular de importância para prognóstico e tratamento de pacientes portadores de neoplasias mieloproliferativas, garantindo maior compreensão na fisiopatologia dessas neoplasias.

Referência:

Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances. Am J Hematol. 2016;91(1):50-8.

491. TROMBOCITOSE ESSENCIAL (TE) EM PACIENTE COM INFARTO ESPLÊNICO

Matias JO[a], Machado RM[a], Borges NC[a], Damasceno JA[b], Cunha C[b], Guedes CDM[b]

[a] *Hospital São João Batista, Volta Redonda, RJ, Brasil*
[b] *Hospital UNIMED, Volta Redonda, RJ, Brasil*

Introdução: A trombocitose essencial é uma neoplasia mieloproliferativa, geralmente assintomática, podendo cursar com fenômenos trombóticos e hemorrágicos. O infarto esplênico é uma isquemia rara, associada a fenômenos trombóticos e embólicos, evolui com dor abdominal em parte dos pacientes, sendo diagnosticada em exames de imagem, e, com frequência, evolui sem complicações. **Método**: Relato de caso de paciente do sexo masculino do Hospital São Joao Batista em Volta Redonda (RJ), admitido com quadro de dor abdominal e vômitos, com exames de admissão evidenciando Infarto esplênico associado a trombocitose e leucocitose. **Resultados**: Avaliado caso de infarto esplênico em um paciente do sexo masculino, negro, 37 anos, casado. Admitido no pronto atendimento com queixa de dor abdominal intensa associada a vômitos. Tomografia abdominal com contraste mostrava que, no baço, havia lesões hipodensas intraparenquimatosas compatíveis com o diagnóstico de infarto esplênico e exames laboratoriais com presença de trombocitose (1146000) e leucocitose (246000 sem desvio à esquerda). Iniciada investigação etiológica para tais alterações hematológicas, foram então solicitadas biópsia de medula óssea, pesquisa da mutação de JAK2 V617F e Translocação BCR ABL para pesquisa de síndromes mieloproliferativas e iniciado AAS 100 mg/dia. Após resultados dos exames realizados (MUTAÇÃO de JAK 2 V617F positiva, translocação BCR-ABL negativa, biópsia de medula óssea apresentando cerca de 80% de sua extensão ocupadas por elementos hematopoiéticos observando-se representação de todas as séries e aumento de magacariócitos), foi confirmado então o diagnóstico de trombocitemia essencial (TE) e iniciado o uso de hidroxiureia 15 mg/15/dia, com queda de plaquetas para 800.000 e melhora dos sintomas. Recebeu, então, alta hospitalar, mantendo o uso de Hidroxiureia e AAS. Encontra-se em acompanhamento no ambulatório de Hematologia da Santa Casa de Barra Mansa-RJ. **Discussão:** A trombocitose essencial (TE) é uma neoplasia mieloproloiferativa geralmente assintomática, podendo ocorrer fenômenos trombóticos, mais comumente, cardiovasculares e neurológicos. O infarto esplênico causado pela TE é raro, e, sendo um caso trombótico, eleva o risco do paciente acometido a mais fenômenos vasculares sistêmicos, acarretando a necessidade de tratamento com citorredutores, sendo a primeira linha de tratamento a hidroxiureia. Quando realizado o diagnóstico de infarto esplênico, há necessidade de investigação de doenças hematológicas como causa, mesmo sendo a associação deste com a plaquetose infrequente.

492. VALOR PROGNÓSTICO DO *HALVING TIME* EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA TRATADOS COM INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE EM SEGUNDA LINHA APÓS FALHA AO IMATINIBE

Bonecker S[a], Schaffel R[b], Moelmann A[c], Dobbin J[c], Zalcberg I[a,d]

[a] *Laboratório de Biologia Molecular, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[c] *Serviço de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[d] *Laboratório Sérgio Franco, Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução: O tratamento da LMC com os inibidores de tirosina-quinase está baseado no monitoramento dos transcritos BCR-ABL. Para os inibidores de 2ª geração, a não obtenção de níveis BCR-ABL < 1% em 12 meses tem pior prognóstico. Branford e cols demonstraram que a rapidez na redução dos transcritos pela metade tem valor prognóstico em pacientes tratados com imatinibe (*Blood* 2014). Em caso de falha do IM, há a necessidade de troca de TKI, havendo maior risco de falha e de progressão de doença. Nesse contexto, as metas de redução do BCR-ABL não são consenso e o *halving time* poderia ser de valia. **Objetivos:** Determinar o valor prognóstico do *halving time* em pacientes com LMC tratados com 2GTKI após falha ao imatinibe. **Material e métodos:** Foram incluídos pacientes em uso de 2GTKI por falha em atingir as metas do Leukemia Net. Um subgrupo de pacientes com amostra intermediária entre 3 e 6 meses foi utilizado para validar a linearidade do método (coeficiente de correlação). A determinação do *halving time* foi análoga à descrita em Branford e cols. O *halving time* foi calculado por curva ROC com Youden Index e o seu valor foi determinado para os seguintes desfechos: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão para fase acelerada ou crise blástica (SLP), sobrevida livre de eventos (perda ou falha em alcançar resposta molecular segundo Leukemia Net) (SLF) e resposta molecular aos 12 meses < 1% (RM12). Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com o *halving time*, e as curvas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste Log Rank. A determinação do HR e IC de 95% foi feita pelo método de riscos proporcionais de Cox. Posteriormente, foram comparados de acordo com o valor dos transcritos BCR-ABL aos 3 meses utilizando-se o corte de 10% como resposta satisfatória. **Resultados:** Entre os 1.506 pacientes portadores de LMC, 319 trocaram para 2GTKI e 90 possuíam amostras seriadas. 16 foram excluídos porque não houve diminuição dos transcritos aos 3 meses. 74 pacientes foram elegíveis para o estudo. A linearidade do decaimento foi avaliada pela comparação entre as diferentes medições e os valores foram significativos ($p < 0,0001$). Os valores de *halving time* para cada desfecho foram: SG 35 dias (AUC = 0,686; IC de 95% 0,566-0,789); SLP 58 dias (AUC = 0,709; IC de 95% 0,591-0,808); SLF 37 dias (AUC = 0,844; IC de 95% 0,742-0,918); RM12 37 dias (AUC = 0,789, IC de 95% 0,678-0,875). O valor de 35 dias foi selecionado e aplicado. Os pacientes que tiveram *halving time* ≤ 35 dias (n = 35) apresentaram maior SLF (HR 3.209, IC de 95% 1.068-9.621), maior SLP (HR 7.301, IC de 95% 3,03-17,59) e maior taxa de MR12 (HR 3.766, IC de 95% 1.688-8.404). Não houve diferença de SG. Quando apenas os pacientes com BCR-ABL > 10% aos 3 m foram considerados (n = 17), *halving time* < 35 dias resultou em melhor SLF, SLP e MR12. O mesmo foi visto em pacientes com BCR-ABL < 10% no momento da troca. **Discussão e conclusão:** Nosso trabalho demonstrou pela primeira vez que o *halving time* tem valor preditivo em pacientes tratados com 2GTKI após a

falha ao imatinibe. Ele pode ser útil em pacientes com menos de 10% BCR-ABL ao iniciar 2GTKI ou ainda nos pacientes que não atingiram 10% BCR-ABL após 3 meses de tratamento. Se validado em outros estudos, terá importante implicação para o manejo dos pacientes com LMC.

493. PERFIL DE EXPRESSÃO DO TRANSPORTADOR DE MEMBRANA ABCF2 NA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Ribeiro BF[a], Carvalho FCF[a], Ferro KPV[a], Duarte ASS[a], Albuquerque DM[a], Silveira RA[a], Fachel AA[b], Saad STO[a], Souza CA[a], Verjovski-Almeida S[b], Pagnano KBB[a]

[a] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Bioquímica, Instituto de Química, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*

Um dos fatores associados à resistência aos inibidores de tirosina quinase (TKIs) utilizados no tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) é a disponibilidade intracelular do TKI. O gene *ABCF2* faz parte da superfamília de transportadores de membrana ABC. Na LMC o papel do gene *ABCF2* ainda não foi elucidado. **Objetivos:** Analisar a expressão do gene *ABCF2* em pacientes com LMC pré e pós-tratamento com TKIs (imatinibe/dasatinibe) e em linhagens celulares de diversos tipos de neoplasias hematológicas e não hematológicas. **Materiais e métodos:** A expressão do gene *ABCF2* foi avaliada através da técnica de PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR) a partir de 1 ug de cDNA obtido de RNA de células mononucleares e de leucócitos totais do sangue periférico de doadores saudáveis e pacientes com LMC. As definições de resposta utilizadas foram as descritas pelo European Leukemia Net 2013. Nas linhagens celulares K562, JAR, HEL, HL60, U937, MM1S, THP1 e Caco-2 foram avaliadas a expressão do gene *ABCF2* através de qRT-PCR e a expressão proteica através da técnica de Western blot. O programa GeNorm foi usado para estimar a expressão gênica em unidades arbitrárias (U.A.). Os resultados foram expressos em média ± desvio padrão e os dados de cada grupo foram comparados usando o teste não paramétrico Mann Whitney, com significância estabelecida de $p < 0,05$, usando o programa GraphPad Prism. **Resultados:** Foram avaliadas 31 amostras de RNA de leucócitos totais de doadores saudáveis e 85 de pacientes com LMC, sendo 31 no diagnóstico: 28 fase crônica (FC), 2 fase acelerada (FA), 1 crise blástica (CB); 25 resistentes (23 FC, 2 CB e 1 FA) e 29 responsivos ao imatinibe. Todos os pacientes responsivos estavam na FC, com resposta molecular maior. Foram também avaliadas 13 amostras de RNA de células mononucleares de doadores saudáveis e 38 de pacientes com LMC: 9 no diagnóstico em FC; 14 resistentes (13 FC e 1 FA) e 15 responsivos ao dasatinibe, após falha ao imatinibe. A expressão gênica e proteica do ABCF2 foi maior na linhagem celular K562 (BCR-ABL positiva) em comparação às outras linhagens celulares avaliadas. A expressão do gene *ABCF2* foi significativamente maior nos pacientes responsivos ao imatinibe em relação aos doadores normais ($p = 0,01$), aos pacientes no diagnóstico ($p < 0,0001$) e aos pacientes resistentes ao imatinibe ($p = 0,007$). A expressão do gene *ABCF2* foi significativamente maior nos pacientes responsivos ao dasatinibe em relação aos pacientes no diagnóstico ($p = 0,003$) e aos pacientes resistentes ao dasatinibe ($p = 0,02$). Porém, não houve diferença significativa entre pacientes responsivos e doadores normais. A expressão do gene *ABCF2* foi significativamente maior nos doadores saudáveis em relação aos pacientes no diagnóstico ($p = 0,0004$) e resistentes ao dasatinibe ($p = 0,0003$). **Conclusões:** A expressão do gene *ABCF2* é maior na linhagem celular K562. Pacientes com LMC no diagnóstico e resistentes apresentaram uma baixa expressão de *ABCF2*, enquanto que os pacientes que alcançaram resposta molecular maior (RMM) com os TKIs apresentaram expressão elevada de *ABCF2*. O estudo dos mecanismos pelo qual o *ABCF2* pode estar envolvido com o alcance de respostas ótimas nos pacientes com LMC tratados com TKIs pode auxiliar no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

494. O PAPEL DOS MECANISMOS BCR-ABL INDEPENDENTES NA PROGRESSÃO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Bonecker S[a], Coutinho DF[a], Mor BCRM[a], Moellmann A[b], Dobbin J[b], Castro LM[c], Zalcberg I[a,c]

[a] *Laboratório de Biologia Molecular, Centro de Transplante de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Serviço de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[c] *Laboratório Sérgio Franco, Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) tem sido a primeira neoplasia humana associada, há mais de 50 anos, com uma anormalidade cromossômica consistente – a translocação t (9; 22) (q34; q11). Esta é uma doença trifásica, começando por uma fase crônica, que, se não tratada, tende a evoluir para uma fase acelerada (FA)/Crise Blástica (CB). Devido a essa particularidade, o sucesso dos inibidores-alvo específicos dessa leucemia é notório, porém há mecanismos de resistência associados à perda de resposta ao tratamento, e as mutações no domínio quinase do ABL1 são os mecanismos mais estudados e mais conhecidos. No entanto, os mecanismos para a evolução dos pacientes de uma fase crônica para uma fase acelerada ou crise blástica ainda são pouco elucidados. Alguns estudos recentes mostram o papel de genes como ASXL1, TET2, RUNX1, DN MT3A, EZH2 e TP53 em doentes em fase crônica e mutações em RUNX1, ASXL1, IKZF1, WT1, TET2, NPM1, IDH1, IDH2, ARN, KRAS, CBL, TP53, CDKN2A, RB1 e GATA-2 em pacientes em fase avançada. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo avaliar a presença de mutação em genes BCR-ABL associados à progressão da doença na LMC. **Metodologia:** Foram selecionados três pacientes com LMC que possuíam amostras pré e pós-progressão na doença, ausência de mutação no domínio quinase do ABL, não transplantados, com perda de resposta molecular e ausência de resposta aos inibidores disponíveis na prática clinica. Por *target sequencing*, no Ion Torrent, foi avaliado um painel de 37 genes relacionados com neoplasias hematológicas. **Resultados:** Dentre as amostras pré-progressão, não foram obervadas mutações em nenhum dos genes descritos, somente variantes, provavelmente polimorfismo, enquanto que, nas amostras pós-progressão, foram obervadas variantes não sinônimas e com potencial significância, entre elas: TP53 (R248Q), ASXL1 (p.G679*, stop codon), RUNX1 e DNMT3a, sugerindo que possam ter um papel na evolução clínica da doença. **Discussão e conclusão:** Esses genes são comumente mutados em outras neoplasias hematológicas e em tumores sólidos. Reguladores epigenéticos parecem ter um papel central na patogênese da LMC. Pacientes em FA e CB normalmente adquirem mutações no domínio quinase do gene ABL, além de mutações em genes BCR-ABL independentes, indicando múltiplos mecanismos que contribuem para a progressão. Novos estudos, envolvendo amostras no diagnóstico, tumor *vs* normal e exoma *vs* transritoma ajudarão na elucidação desses mecanismos, além da contribuição na estratificação do risco.

495. APRESENTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS ATÍPICAS INICIAIS DA POLICITEMIA VERA (PV): RELATO DE CASO

Cahu MCDM[a], Aroucha AQMS[a], Vieira JO[a], Firmino SGB[b], Gondim LR[b], Lopes TV[b], Canuto LET[b], Meira PMP[b], Costa MFH[a]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever um caso clínico de uma paciente com quadro clínico e laboratorial inicial não compatível com PV. **Material e métodos**: Este trabalho se propõe a descrever um caso clínico de paciente com PV no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira-IMIP. Mulher, 62 anos, portadora de síndrome do anticorpo antifosfolipídio, já em uso de warfarina e ácido acetilsalicílico, procurou consulta em ambulatório de hematologia para investigação de perda de peso associada a palidez cutaneomucosa, prurido e aumento de volume abdominal. Negava sudorese noturna e linfonodomegalias. Apresentou dois episódios de tromboses arteriais de membros superiores e acidente vascular cerebral. No exame físico, possuía palidez cutaneomucosa de moderada intensidade, não foram palpados linfonodomegalias e havia a presença de esplenomegalia até a cicatriz umbilical (10 cm). Foram solicitados exames para investigação: Fator V de Leiden negativo, ultrassonografia abdominal com esplenomegalia, DHL normal, sorologias negativas, hb = 7 g/dL; hct = 27; VCM 103,3; HCM 33,3; segmentados 2340; eosinófilos 60; linfócitos típicos 570; monócitos 70 e plaquetas 60.000; INR 1,82; ácido úrico 5,4, funções renal e hepática normais, perfil de ferro normal, dosagens de ácido fólico e vitamina B12 normais, porém no limite inferior da normalidade. Foi iniciada reposição de vitamina B12 e ácido fólico e solicitado mielograma com os seguintes achados: medula óssea discretamente hipercelular; série eritroide com hiperplasia, retardo maturativo e alterações megaloblastoides (eritroblastos 44%); na série granulocítica, alguns metamielócitos gigantes, segmentação nuclear atípica (eosinófilos 15 e mieloblastos 2%); a série megacariocítica apresentava-se

normocelular com alteração nuclear e plaquetogênese diminuída; linfócitos 6% e monócitos 2%. Em consulta subsequente, houve melhora da hemoglobina e do nível de plaquetas, com aumento do número de leucócitos. Foi solicitada uma biópsia de medula óssea, que se apresentava normocelular para a idade, com presença das três séries hematopoiéticas em maturação, predomínio relativo da série eritroide, megacariócitos com discreta dispoieses, núcleos hipolobulados e citoplasma eosinofílico amplo. O hemograma foi repetido: plaquetas 212.000/µL; leucócitos 8.200/µL; hb 17,8 g/dL; hct 52,8. Mediante esses achados clínicos e laboratoriais, a hipótese de doença mieloproliferativa foi aventada e foram solicitados BCR-ABL (negativo) e mutação p. V617F JAK-2 (positiva), sendo assim diagnosticada como portadora de PV e iniciado tratamento com hidroxiureia. A paciente segue estável em acompanhamento ambulatorial com a hematologia. **Discussão:** Policitemia Vera (PV) é uma neoplasia mieloproliferativa caracterizada primariamente por eritrocitose. Acomete pessoas com mais de 60 anos, sendo mais frequente no sexo masculino, com episódios de trombose e possibilidade de transformação em leucemia mieloide aguda (5%) com longa sobrevida (14 anos em média); na maioria dos casos possui mutação positiva da enzima JAK-2 e negatividade para BCR-ABL. **Conclusão:** Trata-se de um caso clínico interessante, uma vez que, durante avaliação inicial, a paciente não apresentava subsídios para a suspeita clínica de PV, firmando a importância do acompanhamento e da realização de exames específicos para um correto diagnóstico.

496. REARRANJO CROMOSSÔMICO ETV6-LYN EM SMPC SOE: RELATO DE CASO

Silva JB[a], Rodrigues LP[a], Mazzeu JF[b], Neto JVP[c], Mascarenhas CDC[a]

[a] *Programa de Pós-graduação em Ciências Genômicas e Biotecnologia, Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Departamento de Genética, Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[c] *Fundação Hemocentro de Brasília (FHB), Brasília, DF, Brasil*

O uso de ferramentas da biologia molecular tem proporcionado importantes avanços no entendimento da fisiopatologia de doenças onco-hematológicas. Nos últimos anos, um crescente número de alterações moleculares foi descrito em diferentes patologias, proporcionando a elucidação de casos antes inconclusivos e também impulsionando o estudo de novas rotas de intervenção terapêutica. **Relato:** Paciente do sexo masculino, 46 anos, sem antecedentes patológicos prévios, deu entrada no serviço de Hematologia apresentando astenia, esplenomegalia e linfonodos aumentados. Enviado a investigação laboratorial, apresentou mielograma e histopatologia medular compatível com doença mieloproliferativa crônica e cariótipo 46, XY, t (8; 12) (q12; p13) e histopatologia/imuno-histoquímica de linfonodo com 20% de blastos e compatíveis com doença linfoide (positividade parcial para CD56, CD7, CD45, CD3 (citoplasma), CD1a, TdT (nuclear), CD2, CD5, CD4 e CD8), sendo portanto, enquadrado em SMPC SOE com crise blástica linfoide em linfonodos. Paciente seguiu para tratamento com Hyper-CVAD em doses habituais, havendo desaparecimento de adenomegalias e esplenomegalia. Além disso, houve necessidade de suporte transfusional (CHF e CPF) após a administração do quimioterápico. Nos meses seguintes, paciente seguiu para reestagiamento por PET-CT para documentação da resposta ganglionar e exames de biologia molecular (Array) para detecção de possíveis rearranjos cromossômicos, onde apresentou perdas no cromossomo 8q12.1, no gene LYN. Os rearranjos cromossômicos têm recebido destaque devido aos avanços técnicos obtidos nas últimas décadas e vêm possibilitando melhor entendimento da base molecular dessas doenças. Apesar da escassez de dados acerca do gene LYN em neoplasias onco-hematológicas, o gene ETV6 tem sido frequentemente relatado em neoplasias de ordem linfoide. Achados moleculares como o rearranjo ETV6-LYN são raros e mostram a importância de diferentes abordagens diagnósticas em casos tido como inconclusivos.

497. MUTAÇÃO JAK2 NO DIAGNÓSTICO DA ETIOLOGIA DA HIPERTENSÃO PORTAL

Almeida IBS, Freitas LMM, Freitas APP

Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA), Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil

Objetivos: Descrever um caso em que uma paciente feminina adulta apresentou hipertensão portal secundária à mutação V617F no gene JAK2 e metaplasia mieloide agnogênica. **Material e métodos:** Estudo descritivo constando relato de caso e revisão de literatura nas bases de dados da Biblioteca Virtual de Saúde. Foram obtidos artigos originais científicos na LILAC, SciELO, Scopus e PubMed. O limite temporal foi 2010 e os idiomas escolhidos foram português e inglês. **Resultados:** Paciente feminina, 43 anos, sem queixas significativas, realizou exames de rotina que evidenciaram esplenomegalia. Após cerca de três meses, procurou ambulatório de clínica médica para realizar novos exames, pois apresentava emagrecimento, cansaço, fadiga, febre e sudorese noturna. A ultrassonografia de abdome confirmou esplenomegalia. A ressonância magnética mostrou fígado de dimensões levemente aumentadas; baço de dimensões aumentadas; veias porta e esplênica de calibres aumentados, medindo respectivamente 1,6 cm e 1,3 cm, sendo o laudo compatível com hepatoesplenomegalia com sinais secundários de hipertensão portal leve. O hemograma não apresentou alterações. Foram feitos outros exames de sangue, nos quais foi descoberta a presença da mutação V617F no gene JAK2 dessa paciente. Associado a esse resultado, foi solicitada biópsia de medula óssea com análise histopatológica do material. O resultado foi condizente com metaplasia mieloide agnogênica. Tendo sido realizado o diagnóstico, iniciou-se a terapêutica com ruxolitinibe. **Discussão:** A metaplasia mieloide agnogênica ocorre principalmente em idosos acima de 65 anos e é uma doença clonal hematopoiética em que tecido fibroso pode substituir as células precursoras sanguíneas na medula óssea. A maioria dos pacientes é assintomática ou apresenta sintomas vagos como fraqueza, fadiga, dificuldade para respirar, palpitações, perda de peso, sudorese noturna e dores ósseas. Pode ocorrer esplenomegalia e hepatomegalia. A mutação JAK2 é encontrada em cerca de 50% dos casos. Para os assintomáticos, não se deve fazer tratamento para não gerar efeitos colaterais desnecessários. Devem-se tratar apenas os sintomas gerados. O tratamento clínico que tem sido utilizado e gerado efeitos interessantes é a combinação de talidomida com corticoides. **Conclusão:** A hipertensão portal tem diversas etiologias e a metaplasia mieloide agnogênica é uma delas. A história clínica do paciente aliada a um exame físico detalhado leva à percepção da esplenomegalia e da hepatomegalia. Em conjunto com exames complementares de sangue e imagem, pode resultar em diagnóstico e tratamento adequados.

498. AVALIAÇÃO DO IMPACTO CLÍNICO DE MUTAÇÕES EM ASXL1 EM PACIENTES COM MIELOFIBROSE

Mor BCRM[a], Andrea MGD[a], Reis R[a], Cordeiro L[a], Daumas AH[b], Solza C[c], Zalcberg I[a]

[a] *Laboratório de Biologia Molecular, Centro de Transplantes de Medula Óssea (CEMO), Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[b] *Serviço de Hematologia, Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[c] *Unidade Docente Assistencial de Hematologia, Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*

Policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e mielofibrose (MF) primária são neoplasias mieloproliferativas (NMPs) clássicas, caracterizadas por expansão clonal de uma célula-tronco hematopoética levando à proliferacão acentuada de uma ou mais linhagens mieloides. PV e TE podem evoluir para mielofibrose secundária e, de forma mais ou menos frequente, as três NMPs podem transformar para leucemia mieloide aguda. Nessas neoplasias, as mutações diretoras nos genes JAK2, CALR ou MPL estão associadas à sinalização constitutivamente ativa e prolífera excessiva. No entanto, outras mutações podem ocorrer simultaneamente e poderiam modular o fenótipo da doença. Em especial, mutações em ASXL1 têm sido descritas em cerca de 20% dos pacientes com MF, e um estudo retrospectivo em uma grande coorte demonstrou que estavam associadas a maior taxa de transformação leucêmica e pior prognóstico dos pacientes, independentemente de seu índice de estratificação de risco. Considerando esses achados, o objetivo deste trabalho foi descrever as características moleculares de uma coorte de pacientes com MF brasileiros, correlacionando-as a aspectos clínicos desses pacientes, ao diagnóstico e ao longo do seguimento. Foram estudados 36 pacientes com MF primária ou secundária, diagnosticados de acordo com os critérios da OMS e acompanhados nos hospitais universitários HUPE/UERJ e HUAP/UFF. Amostras de sangue periférico foram enviadas ao Laboratório de Biologia Molecular do CEMO/INCA. O DNA genômico

de granulócitos foi avaliado para os marcadores moleculares de diagnóstico JAK2-V617F (PCR alelo específico), inserções/deleções (InDels) no éxon 9 de CALR (análise de fragmentos) e MPL-W515/S505N (sequenciamento direto). A caracterização do estado mutacional de ASXL1 foi feita por sequenciamento de próxima geração (NGS) na plataforma Ion Torrent e por sequenciamento direto para confirmação dos achados de NGS e, para rastreamento da mutação mais frequente descrita, uma inserção de G na posição c.1934_1935. Dos 36 pacientes estudados, sete pacientes apresentaram mutações em ASXL1, frequência similar ao descrito na literatura para outras coortes. Duas alterações encontradas são potencialmente novas mutações e estão sendo avaliadas por sequenciamento direto em novas amostras de granulócitos e em *swab* bucal para verificar seu caráter somático. Os dados clínicos coletados desses pacientes incluem idade no diagnóstico, hemograma no diagnóstico, presença de esplenomegalia, ocorrência de eventos como tromboses, sangramento, transformação leucêmica, entre outros. A análise estatística dos dados clínicos desses pacientes está atualmente em andamento. Com esse estudo, visamos compreender o impacto das mutações em ASXL1 no fenótipo clínico da mielofibrose em pacientes brasileiros.

499. DIAGNÓSTICO RARO DE LEUCEMIA NEUTROFÍLICA CRÔNICA

Reis IND, Blumenschein DI, Rocha JDA, Matos AV, Vieira GA, Siqueira LG, Hamerschlak N, Santos FPS

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Leucemia neutrofílica crônica (LNC) é uma doença mieloproliferativa rara, caracterizada por leucocitose com neutrofilia persistente, medula óssea hipercelular com predomínio de granulócitos maduros e ausência do cromossomo Philadelphia. Marcadores moleculares relacionados à patogênese da doença foram descobertos, conferindo maior sensibilidade e especificidade diagnóstica, além de possibilitar novos alvos terapêuticos. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente com o diagnóstico de LNC. **Relato de caso:** N.B, sexo masculino, 80 anos, com queixa de astenia, com neutrofilia e plaquetopenia no hemograma, há 1 ano. Havia realizado tratamento de pneumonia, com persistência da neutrofilia após término do antibiótico. No exame físico, não apresentava visceromegalias e o hemograma apresentava: hemácias 3,98 milhões/mm^3, Hb 13,3 g/L, Ht 40,8%, VCM 102,5 fL, HCM 33,4 pg, CHCM 32,6 g/dL, RDW: 14,1%, leucócitos 33.500/mm^3, metamielócitos 1.340/mm^3, bastonetes 3.350/mm^3, segmentados 27.470/mm^3, eosinófilos 335/mm^3, linfócitos 670/mm^3, monócitos 335/mm^3, plaquetas 92.000/mm^3. Diante das alterações, foi iniciada investigação para doenças mieloproliferativas crônicas, com ausência de cromossomo Philadelphia (BCR/ABL1), PCM1-JAK2 negativo, DHL elevada (656 UI/L) e ultrassom de abdome sem hepatoesplenomegalia. Mielograma evidenciou uma medula óssea (MO) hipercelular, às custas das séries granulocítica e megacariocítica, normomaturativa, sem blastos. Cariótipo normal e biópsia de MO com hipercelularidade (80%) da linhagem granulocítica, esta com maturação preservada, relação G:E. elevada, sem fibrose reticulínica. Realizou hemogramas periódicos com persistência de leucocitose (26.000 a 35.000/mm^3), sempre com > 80% de neutrófilos e plaquetopenia (60.000-87.000/mm^3). Foi possível descartar as hipóteses de Leucemia mieloide crônica com BCR ABL+, Policitemia vera, Trombocitemia essencial e Mielofibrose primária, sendo solicitado, então, o sequenciamento genético (Exoma) para elucidação diagnóstica, que evidenciou a presença de mutação nos genes CSF3R (T618I) e TET2, corroborando o diagnóstico de LNC, definida pelos critérios atuais da OMS 2016. Devido à mutação na região justamembrana do CSF3R encontrada, foi proposto iniciar o tratamento com Ruxolotinibe, o primeiro inibidor de JAK1/JAK2 aprovado pela FDA e que, em estudos clínicos, demostrou supressão significativa do crescimento de colônias granulocíticas estimuladas pelo CSF3R-T618I, com controle da doença. **Discussão:** A patogênese da LNC está associada a mutações oncogênicas no gene CSF3R, que são encontradas em cerca de 80-90% dos casos e são muito raras na LMC atípica (< 10%). Existem duas classes de mutações encontradas, a mais comum envolve regiões justamembranas do gene CSF3R (T615A e T618I) e a outra envolve truncamento da porção terminal do gene. Estudos mostram que as mutações de região proximal de membrana conferem sensibilidade aos inibidores JAK2, como o Ruxolitinibe, e as mutações de truncamento apresentam sensibilidade a inibidores de tirosina kinase, como Dasatinibe. Os critérios diagnósticos da LNC foram revisados pela OMS em 2016, com inclusão da presença da mutação no gene CSF3R, possibilitando diagnósticos mais precisos e a utilização de terapias-alvo. **Conclusão:** É importante incluir a LNC entre os diagnósticos diferenciais das doenças mieloproliferativas crônicas, uma vez que há terapias alvo que possibilitam melhor desfecho.

500. IDENTIFICAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MUTAÇÕES PONTUAIS NO GENE BCR-ABL1 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA NO TOCANTE ÀS PERSPECTIVAS FUTURAS DE TRATAMENTO

Trindade ACG, Moreira CM, Reys CP, Chauffaille ML, Neto MM, Bobotis PRDS, Sousa RRF

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Analisar a presença de mutações pontuais no gene *BCR-ABL1* em amostras de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica que buscam diagnosticar a causa da resistência ao tratamento com inibidor de tirosinoquinase. **Material e métodos:** Foram utilizadas 176 amostras de sangue periférico e medula óssea para a extração de RNA, realizando as etapas de síntese de cDNA e, posteriormente, amplificação por PCR da translocação BCR-ABL1. Os produtos da amplificação foram submetidos ao Sequenciamento de DNA - Sanger e os dados obtidos foram analisados no programa CLC Genomics Workbench 7.5, comparando-se a sequência consenso com a sequência referência do gene *BCR-ABL1* para avaliar a presença ou ausência de mutações. **Resultados:** Desde 2009, o Grupo Fleury recebeu 176 amostras de sangue periférico ou medula óssea para análise de mutações no gene *BCR-ABL1*. Desse total, 58 (32,9%) amostras apresentaram ausência de mutações e, em 34 (19,31%), foram encontradas mutações. Dentre as mutações analisadas, 24 (77,41%) eram pontuais, sendo a mutação T315I a mais frequente, representando 11,76% (4 casos) dos casos de amostras positivas para a presença de mutação. De todas as mutações encontradas, 10 (41,66%) não apresentam dados descritos na literatura. **Discussão:** Algumas mutações pontuais no gene *BCR-ABL1* já estão bem relatadas na literatura como sendo responsáveis pela resistência a um ou mais medicamentos inibidores de tirosinoquinase (TKI). Dentre as mutações encontradas, 13 (54,16%) conferem resistência aos TKI, entre eles, imatinibe, dasatinibe e nilotinibe. Vários estudos têm sugerido que pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) e que apresentam a mutação T315I (a mais frequente em nosso estudo) têm pior prognóstico, pois essa mutação confere resistência universal *in vitro* aos TKI atualmente licenciados, exceto à ponatinibe (Nicolini et al., 2013). De acordo com a revisão de Soverini (2014), em uma série de 11 estudos conduzidos em diferentes países em que foram descritas as principais mutações encontradas em pacientes com resistência ao imatinibe, a mutação T315I foi a mais frequente em 5 (45,5%) deles. No presente estudo, também foram observadas 10 mutações pontuais que não estão descritas nos bancos de dados utilizados como referência para esse teste. Destas, 4 mutações estão localizadas em regiões fora dos principais domínios da proteína transcrita. Entretanto, 6 delas foram encontradas dentro de regiões proteicas que já foram relacionadas à resposta aos TKI (Soverini et al., 2014), indicando a necessidade de estudos mais aprofundados para relacioná-las à resistência aos medicamentos. **Conclusão:** Durante esse período, foi possível analisar uma ampla variabilidade de mutações no gene *BCR-ABL1*, sendo que a maioria delas apresenta relevância clínica para o tratamento dos pacientes analisados. Além disso, foram observadas mutações não descritas anteriormente, porém estas não podem ser consideradas irrelevantes quanto ao perfil de resistência aos TKI, pois necessitam de estudos mais abrangentes que correlacionem as alterações proteicas e a resposta clínica apresentada. Esses dados mostram a importância da investigação individualizada dos casos de LMC para que seja possível traçar o perfil molecular de cada paciente, proporcionando um tratamento personalizado.

501. APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO DE MEDICINA PALIATIVA EM HEMATOLOGIA E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Teixeira R, Fernandes RA, Taveira D

Clínica Oncohemato, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Divulgar a Medicina Paliativa na Onco-Hematologia e a sua importância e urgente inserção. **Material e métodos:** Apresenta-se caso

clínico de Leucemia Mieloide Aguda com a recusa do paciente em ingressar em Estudo Clínico, sem chance de resposta. **Resultados:** Demonstra-se a eficácia de tratamento médico paliativo nessa situação de progressão de doença. **Discussão:** É clássica a Medicina Paliativa na Oncologia Clínica, contudo pouco aplicada na Oncohematologia. **Conclusão:** Conclui-se pela urgente abordagem de Medicina Paliativa na Onco-Hematologia nos casos clínicos fora de possibilidades terapêuticas

502. CRISE BLÁSTICA EM LMC APRESENTANDO-SE COMO CEREBELITE: RELATO DE CASO

Gravina J, Rabello T, Valle C, Pena E, Laso N, Rêgo M, Gontijo L, Luise I, Arcuri I

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

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença em que é possível atingir resposta profunda após início do tratamento com inibidores de tirosina quinase (ITQ), mudando assim sua realidade. Ainda hoje, existem casos que fogem à regra com evolução para crise blástica apesar do início de ITQ, tornando o prognóstico reservado. Descrevemos o caso de um paciente com crise blástica isolada em sistema nervoso central (SNC) mantendo resposta hematológica adequada, abrindo o quadro com manifestações cerebelares. **Caso:** GMAM, 69 anos, sexo masculino, com diagnóstico de LMC realizado em 2004. Seguia tratamento com Imatinibe, quando apresentou perda da resposta molecular em março de 2015, sendo necessário troca do esquema terapêutico para Dasatinibe. Após 3 meses do uso do novo ITQ apresentou complicação grave – hipertensão arterial pulmonar sintomática, sendo necessária a suspensão deste medicamento. Neste momento, aventou-se a possibilidade de inicio de Nilotinibe, porém foi admitido no serviço de Hematologia com quadro de síndrome cerebelar a esclarecer. Realizada tomografia de crânio, que evidenciou cerebelite difusa, confirmada, posteriormente, por ressonância magnética de crânio. Prosseguimos a investigação diagnóstica com análise citológica e imunofenotipica do líquor, sendo diagnosticada então, infiltração de SNC por blastos mieloides aberrantes. Nesse momento, o paciente mantinha no mielograma remissão morfológica, cariótipo identificado cromossomo philadelphia em 25% das metáfases e na pesquisa de biologia molecular, observada ausência de resposta com presença de 10, 57% de transcritos BCR-ABL. Tratava-se de um paciente com perda de resposta aos ITQ utilizados (Imatinibe - Dasatinibe), apresentando crise blástica isolada em SNC. Optamos pelo início de quimioterapias intratecais seriadas (Citarabina – Dexametasona) até a negativação do líquor, que ocorreu após 3 sessões, sendo indicada radioterapia de neuroeixo para consolidação do tratamento. Para o resgate da resposta medular molecular foi iniciado em associação Nilotinibe, uma vez que o paciente apresentava comorbidades que impediam a consideração do transplante de medula óssea (TMO) alogênico como estratégia definitiva. O paciente segue acompanhamento ambulatorial, com melhora dos sintomas neurológicos, mantendo resposta hematológica ao Nilotinibe. **Discussão:** No caso descrito, o diagnóstico de infiltração de SNC teve como apresentação clínica uma síndrome cerebelar. A infiltração de SNC por si só é um quadro raro, com prognóstico reservado, sendo a manifestação cerebelar um fator que aumenta ainda mais a morbidade associada. Pudemos observar uma boa evolução clínica com remissão dos sintomas e manutenção da qualidade de vida a partir do tratamento instituído. **Conclusão:** A progressão para SNC deve ser considerada como diagnóstico diferencial em pacientes tratados com ITQ, mesmo naqueles com resposta hematológica completa, para que possamos iniciar o tratamento precoce visando a melhora dos sintomas e aumento de sobrevida em uma apresentação clínica de curso dramático.

503. EXPERIÊNCIA DA CLÍNICA ONCOHEMATO NO MANEJO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Teixeira R, Fernandes RA, Taveira D

Clínica Oncohemato, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Estudar e detalhar o manejo do paciente com Leucemia Mieloide Crônica. **Material e métodos:** São detalhados os casos clínicos em curso de tratamento com Inibidor de Tirosinaquinase, nas fases crônica e acelerada. **Resultados:** Apresentam-se os resultados de respostas, Hematológica Molecular e Citogenética, com os seus respectivos exames complementares. **Discussão:** São discutidas as opções de tratamento e explicado aos pacientes sobre a duração de 2 (dois) anos, em caso de reposta. **Conclusão:** Conclui-se pela factibilidade da duração de 2 (dois) anos, em caso de repostas completas e a sua subsequente vigilância periódica.

504. SUSPENSÃO DE TRATAMENTO NA LMC: RELATO DE DOIS CASOS

Fernandes MC[a], Amaral LV[a], Sales FP[a], Orlando E[b], Daumas AH[c]

[a] *Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[b] *Hospital Universitário Antonio Pedro (HUAP), Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*
[c] *Departamento de Medicina Clínica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense (UFF), Niterói, RJ, Brasil*

Introdução: A história natural da leucemia mieloide crônica (LMC) mudou desde o advento dos inibidores da tirosinoquinase (ITK) com alvo na oncoproteína *BCR-ABL1*. O Brasil disponibiliza no tratamento em 1ª linha o imatinibe, ficando o nilotinibe e o dasatinibe para as linhas subsequentes. Nenhum deles evidencia superioridade na taxa de sobrevida, porém a resposta molecular maior e mais precoce é mais frequente nos ITK de 2ª geração. Em geral, a melhor resposta inicial está associada a uma vantagem na sobrevida, independentemente do tipo de ITK a ser utilizado. O monitoramento trimestral dos transcritos BCR/ABL avalia a resposta molecular (RM) e possíveis falhas no tratamento, orientando a mudança para outra linha de ITK. Atualmente, a suspensão dos ITK na LMC em remissão molecular ganhou interesse como alternativa para evitar o risco de toxicidades pelo uso prolongado, que, até então, eram desconhecidas. **Relato de caso:** Dois pacientes, ambos com RM 4,5 por mais de 24 meses, mas com declínio da função renal, foram suspensos do tratamento. Os dois permaneceram em controle hematológico e molecular a cada 45 dias. Caso 1 é masculino, 77 anos, com 8 anos de doença, sendo 5 anos e 7 meses com dasatinibe 50 mg (dose reduzida devido a derrame pleural). Teve toxicidade ocular e, por isso, foi suspenso o imatinibe. É diabético, hipertenso controlado, coronariopata (revascularizado há 9 anos) e em uso de eritropoietina semanal devido a anemia. O ITK foi suspenso há 19 meses e não apresentou melhora da função renal. Houve retorno da cor original de pele, que é parda, melhorou da anemia e não usa mais eritropoietina. No controle molecular de junho/2016, estava com RM maior (queda de 3 log) e, com essa mudança em relação ao exame inicial, foi decidido o retorno ao dasatinibe na dose que usava antes. Caso 2 é feminina, 71 anos, 10 anos e 5 meses de doença e estava em uso de imatinibe, suspenso há 18 meses. Tratava com 300 mg, por decisão conjunta com a nefrologia desde 07/2012, quando foi observada retenção de escórias nitrogenadas. Hipertensa, obesa e com anemia responsiva à eritropoietina semanal. Desde a suspensão do ITK, evoluiu com aumento de hemoglobina, está sem eritropoietina, mas não teve melhora na função renal. Permanece em RM 4,5 e sem ITK. **Discussão:** No tratamento da LMC, já é possível perceber revisões no seu manejo, como o uso de ITK de 2ª geração na 1ª linha visando a rápida obtenção de RM maior, e mais recentemente, a suspensão nos pacientes com RM duradoura. À exceção da hipertensão pulmonar e as arritmias, mais associadas aos ITK de 2ª geração, vários eventos arteriais e venosos atribuídos aos ITK podem ocorrer independentemente da LMC. Apesar de ser escassa a literatura sobre o tema, alguns centros aplicam a suspensão do ITK para tentar evitar os efeitos colaterais da longa exposição. Sabe-se que a maioria vai voltar ao tratamento, mas, ao que parece, isso não invalida a tentativa, pois retornam ao mesmo ITK. **Conclusão:** Ainda não há um protocolo de monitoramento sustentando com segurança essa prática, mas o declínio da função renal, associado a várias doenças crônicas, pode ser agravado pelo uso de ITK no longo prazo. Nos pacientes com LMC, esse pode ser um fator determinante para a suspensão, ainda que a mesma seja temporária.

505. POLYMORPHISM IL-17 CONTRIBUTES TO THE PATHOGENESIS OF BCR-ABL-NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS IN BRAZILIAN PATIENTS

Macedo LC[a], Quintero FC[a], Reis DMS[a], Quirino MG[a], Silva PKS[a], Ferreira ME[b], Pagnano KBB[c], Silva SPE[b], Sell AM[a], Visentainer JEL[a]

[a] *Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR, Brazil*
[b] *Hospital do Câncer de Maringá, Maringá, PR, Brazil*
[c] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

This study aimed to determine the association between the polymorphism of interleukin 17A *(IL17A)* G197A (rs2275913) and *IL17F* T7488C (rs763780) and the risk of myeloproliferative neoplasms (MPN), in a population from Southern/Southeastern, Brazil. MPNs are mostly driven by mutated genes, which abnormally activate the cytokine receptor/JAK2 pathway and their downstream effectors. MPNs are also associated with aberrant expression and activity of multiple cytokines; however, the mechanisms by which these cytokines contribute to disease pathogenesis are poorly understood. IL-17 is a proinflammatory cytokine that is associated with inflammation, autoimmune disorders, and even tumors. Previous studies revealed that a large group of human malignant tumors have abnormally high IL-17 expression. Highlighting the relevance of these gene polymorphisms even in cancer process, *IL17* have been considered as active factors in both pro- and antitumor processes, having the capability to promote the development of cancer initiating cells and to suppress tumor specific CD8+ T-cells. Blood samples were collected from 150 patients diagnosed with MPN according to the 2008 WHO diagnostic criteria in three Brazilian hospitals, and from 151 healthy controls. DNA genotyping for *JAK2 V617F* mutation and *IL17A/F* gene polymorphisms was performed by PCR-RFLP. The statistical analysis was designed using the SNPstats and Open Epi. Considering all the subjects from this study, 148 were men (49%) and 153, women (51%). Forty-eight (28%) patients had polycythemia vera (PV), 46 (31%) essential thrombocythemia (ET), 28 (19%) primary myelofibrosis (PMF), and 34 (23%) were unclassified. The *JAK2* V617F mutation was detected in 106 (70.6%) patients. The *–IL17A* A and *–IL17A* GA frequencies were significantly higher among the MPN than in controls (OR = 2.18, CI 95% = 1.4–3.42; OR = 2.25, CI 95% = 1.38-3.67, respectively), *JAK2 V617F* positive (OR = 1.76, CI 95% = 1.10-2.82; OR = 2.46, CI 95% = 1.41-4.33, respectively), PV (OR = 2.17, CI 95% = 1.13-4.09; OR = 2.31, CI 95% = 1.08–4.88, respectively). Compared to the controls, the mutant allele C for *IL17F* was significantly more common in MPN patients (OR = 1.94, CI 95% = 1.57-3.89) and was associated with positive *JAK2V617F* (OR = 1.94, CI 95% = 1.16–3.28); however, this variant of *IL17F* was not found in association with any specific clinical phenotype. When the haplotype frequencies were analyzed, the–IL17F C/IL17A A was more frequent in patients with MPN (OR = 1.54, CI 95% = 1.12–2.11) compared to controls, however, in MPN patients with positive *JAK2V617F* mutation this association was not found. The data demonstrated that the *IL17A* polymorphisms, AA genotype, A allele, and IL17F C allele were significantly associated with susceptibility in the MPN population, including patients with positive *JAK2V617F*. Given that the *–IL17A* A allele is significantly associated with the higher production of *IL-17*, the allele *IL17A* A may be used to predict the susceptibility and severity of other *IL17*- related diseases and complications, including rheumatoid arthritis, periodontal disease, cervical cancer, breast cancer, and organ allograft rejection. Furthermore, a better understanding of the molecular mechanism by which this promoter SNP controls the production of IL-17 may therefore offer some novel therapeutic insights into the mechanisms of MPN.

506. MELHOR SOBREVIDA GLOBAL NO LONGO PRAZO EM PACIENTES COM LMC COM TRANSCRITOS BCR-ABL E13A2

Pagnano KB, Miranda EC, Delamain MT, Duarte GO, Paula EV, Povoa V, Vergilio BR, Metze IL, Souza CA

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

O valor prognóstico do tipo de transcrito BCR-ABL nos pacientes com LMC é controverso. **Objetivo**: Avaliar o impacto do tipo de transcrito BCR-ABL na resposta ao tratamento e na sobrevida global (SG), SLE e SLT. **Pacientes e métodos**: Foram avaliados todos os pacientes com LMC recém-diagnosticados em fase crônica (FC) tratados com imatinibe 400 mg/dia entre fevereiro de 2004 e janeiro de 2016. A avaliação de resposta e o monitoramento foram realizados de acordo com as recomendações da European Leukemia Net. Dados demográficos e características clínicas e laboratoriais foram coletados no diagnóstico e no seguimento. Os transcritos BCR-ABL1 foram avaliados por RT-PCR multiplex a partir de cDNA sintetizado de leucócitos totais. Foram incluídos pacientes com transcritos BCR-ABL e13a2, e14a2 e com expressão de ambos. Foram excluídos pacientes com transcritos atípicos. **Análise estatística**: SLE foi avaliada a partir do inicio do imatinibe até perda de resposta hematológica completa, resposta citogenética maior, progressão para fase acelerada ou crise blástica ou morte por qualquer causa durante o tratamento. SG foi avaliada do inicio do imatinibe até morte ou última consulta. SLT foi avaliada a partir do inicio do imatinibe até transformação para FA ou CB ou morte durante a terapia. As diferenças entre as variáveis foram analisadas pelo teste χ^2 e Kruskal-Wallis para variáveis categóricas e contínuas. A probabilidade de sobrevida foi calculada através do método de Kaplan-Meier e comparadas pelo teste de log-rank. Regressão de Cox foi utilizada para análise multivariada. Foram considerados valores de $P < 0,05$. **Resultados:** Foram avaliados 170 pacientes tratados com imatinibe 400 mg/dia, mediana de idade de 48 anos (18-87), Sokal alto risco 47/151 (31%), intermediário 55/151 (36%) e baixo risco 49/151 (33%). Distribuição dos transcritos BCR-ABL: e13a2 (n = 56; 33%), e14a2 (n = 94; 55%) e ambos (n = 20; 12%). 44 pacientes (26%) descontinuaram o imatinibe e 24 (14%) trocaram para um TKI de segunda linha. Não houve diferença entre gênero, idade, dados do hemograma, Sokal e EUTOS no diagnóstico de acordo com o tipo de transcrito. A proporção de pacientes que obtiveram resposta citogenética completa aos 6 meses com transcritos e13a2, e14a2 e ambos foi 19/44 (43%); 42/60 (70%) e 9/14 (64%) (p = 0,02); e aos 12 meses foi 28/45 (62%); 47/60 (78%) e 11/14 (78%) (p = 0,16). Não houve diferença na proporção de pacientes que obteve resposta molecular maior em 18 meses. Não houve diferença da SG, SLP e SLE entre os grupos com transcritos e13a2, e14a2 e e14a2 + e13a2. No entanto, a SG em 10 anos foi superior no grupo com transcritos e13a2 em comparação a e14a2 (isolado ou coexpresso com e13a2) (93% *vs*. 73%, p = 0,03), embora a SG em 5 anos não tenha sido diferente entre os 2 grupos (96% *vs*. 88%). Na análise multivariada, Sokal intermediário/alto e trasncritos e14a3/e14a3 + e14a2 foram fatores independentes para pior SG (p = 0,023 e 0,041 respectivamente). **Conclusão:** O tipo de transcritos não teve impacto na resposta molecular aos 18 meses. Transcritos e13a2 foram relacionados a pior sobrevida global em 10 anos

507. LACK OF ASSOCIATION BETWEEN TOLL-LIKE RECEPTOR 9 GENETIC POLYMORPHISMS AND BCR-ABL NEGATIVE MYELOPROLIFERATIVE NEOPLASMS

Quirino MG[a], Macedo LC[a], Reis DMS[a], Moraes AG[a], Oliveira CF[a], Silva PKS[a], Pagnano KBB[b], Silva SPE[c], Sell AM[a], Visentainer JEL[a]

[a] *Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR, Brazil*
[b] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[c] *Hospital do Câncer de Maringá, Maringá, PR, Brazil*

This study aimed to investigate the association between Toll-like receptor (*TLR9*) gene polymorphisms in the development and evolution of negative BCR-ABL myeloproliferative neoplasms (MPN). Cellular processes which lead to the onset and development of MPN remain unknown, since only the *JAK2* V617F mutation seems to be a primary event that results in the disease. Several studies show the involvement of TLR receptors in cancer biology, related to the inflammatory processes of the tumor microenvironment. Increasing evidence suggests that genetic polymorphism of the *TLR9* gene is associated with the cancer progression, such as gallbladder cancer, cervical cancer, endometrial cancer, and non-Hodgkin lymphoma, but little is known about the influence of these genes polymorphisms in MPN. Thus, studies of the *TLR9* gene and their possible association with JAK/STAT may assist in understanding the inflammatory process involved in the pathophysiology of MPN. Furthermore, assessment of genetic factors associated with the development of these diseases assists in identifying inherited risk factors, enabling the development of diagnostic tests aimed at the identification and characterization of different causes and risks of neoplastic transformation. This work was approved and conducted in accordance with the rules of the Ethics Committee on Human Research of the State University of Maringá. The authors evaluated 161 patients of the Cancer Hospitals of Maringá and Londrina diagnosed with MPN and 175 controls consisting of blood donors at the Blood Center/Regional University Hospital from the same region and ethnic group. For characterization of the population, a registration form containing variables was filled out, such as age, gender, and ethnicity, as well as clinical data of the disease. Genomic DNA was extracted by the extraction kit (QIAamp® DNA Blood Mini Kit, Qiagen) and the concentration and purity were assessed by NanoDrop® ND-1000 (NanoDrop Technologies, Wilmington). The *TLR9* (rs574383) genotyping was performed by PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism), as well as the V617F mutation research in *JAK2* gene, to

verify a possible association with the *TLR* gene. The PCR product was revealed by agarose gel electrophoresis at 3% and stained with SYBR® Safe (Life Technologies, USA). The statistical analysis was performed by SNPStats and OpenEpi programs. Considering all the patients in study, 72 (45%) were men and 89 (55%) were women; among them, 25 (16%) were diagnosed with myelofibrosis (MF), 35 (22%) polycythemia vera (PV), 45 (28%) essential thrombocythemia (TE), and 54 (34%) were unclassified. The *JAK2* V617F mutation was detected in 106 (68%) patients and the most frequent genotype of *TLR9* was T/T, present in 118 (73%) patients and 120 (69%) controls. There was no significant association between *TLR9* gene polymorphisms and MPN, *JAK2 V617F* mutation, and the specific clinical phenotypes when compared to the control groups. To the best of the authors' knowledge this is the first study that reported the *TLR9* gene polymorphism with MPN, so future studies may evaluate the association with other TLR polymorphisms and receptors.

508. ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO FOK1 DO RECEPTOR DE VITAMINA D-VDR EM PACIENTES BRASILEIROS COM NEOPLASIAS MIELOPROLIFERATIVAS

Reis DMS[a], Macedo LC[a], Quirino MG[a], Silva PKS[a], Pagnano KBB[b], Silva SPE[c], Sell AM[a], Visentainer JEL[a]

[a] *Universidade Estadual de Maringá (UEM), Maringá, PR, Brasil*
[b] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[c] *Hospital do Câncer de Maringá, Maringá, PR, Brasil*

O objetivo deste estudo foi investigar a associação do polimorfismo *Fok* I (rs2228570) do receptor de vitamina D (VDR) nos pacientes brasileiros com neoplasias mieloproliferativas (NMP). As NMP destacam-se na hipercelularidade da medula e são doenças clonais de células-tronco pluripotentes, com proliferação exacerbada de células maduras no sangue periférico. A mutação Janus Quinase 2 (JAK2) é um marcador associado às NMP e está presente em 90% dos pacientes com Policitemia Vera (PV), 50% dos pacientes com Trombocitopenia Essencial (TE) e 50% das Mielofibroses (MF). Essas anormalidades levam a tirosina quinase a atuar descontroladamente, a qual ativa as vias de transdução de sinal, causando uma hiperproliferação de múltiplas células da linhagem mieloide, alterando a apoptose. Um dos fatores de risco para o desenvolvimento de alguns tipos de câncer foi relacionado à deficiência de vitamina D, um hormônio esteroide que regula uma grande variedade de processos biológicos independentes, incluindo o metabolismo ósseo, a resposta imune inata e a proliferação e diferenciação celular. Estudos mostram que existe uma associação de polimorfismos do VDR a alguns tipos de neoplasias, com mais de 200 genes envolvidos na regulação do ciclo celular inibindo o ciclo celular ou promovendo a proliferação de células normais ou neoplásicas. O gene VDR está localizado no cromossomo 12, e vários polimorfismos foram identificados, como os polimorfismos *Bsm* I, *Fok* I e *Taq* I. Participaram deste estudo 296 indivíduos de 3 hospitais brasileiros, em que 138 eram pacientes com NMP e 158 controles doadores de sangue. Foram realizadas genotipagens de JAK2 V617F e genotipagem dos polimorfismos do gene VDR/*Fok* I pelo método de PCR-RFLP, e a análise estatística foi realizada pelo programa SNPStats e Open Epi. Considerando todos os pacientes deste estudo, 72 eram mulheres (53%) e 65 homens (47%), 37 (27%) TE, 31 (23%) PV, 18 (13%) com MF e 51 (37%) neoplasia mieloproliferativa não identificada (NMPi). Destes, 97 (71%) eram JAK2 V617F positivo. Comparando os pacientes NMP com os controles, houve uma associação significativa para o polimorfismo do gene SNP *Fok* I com o genótipo F/f (OR = 1,95; IC = 1,21-3,14; p = 0,0056). Não houve diferença significativa nas frequências dos alelos e genótipos para o polimorfismo VDR/*Fok* I entre pacientes JAK2 positivos e controles saudáveis. Entre os subtipos das NMP, também não foi encontrada associação. O receptor da vitamina D é o principal mediador para os efeitos celulares, estudos mostram que a mutação no genótipo (F/f,f/f) está associada a baixa concentração de vitamina D e níveis de cálcio baixos, levantando a hipótese que o polimorfismo do gene VDR *Fok* I pode estar envolvido na regulação da proliferação celular, aumentando o risco do desenvolvimento das NMP, como em alguns outros tipos de neoplasias, como o câncer de mama, melanoma, ovário e próstata. No entanto, este é o primeiro trabalho que relaciona o polimorfismo VDR e NMP, então estudos adicionais são necessários para estabelecer como esses SNPs e os níveis ideais de vitamina D podem estar envolvidos na imunopatogênese das NMP.

509. ESTUDO MULTICÊNTRICO, OBSERVACIONAL, AMBISPECTIVO, DE AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO MESILATO DE IMATINIBE GENÉRICO EM COMPARAÇÃO COM GLIVEC® NO TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM FASE CRÔNICA – ANÁLISE PRELIMINAR DAS RESPOSTAS E TOXICIDADE AOS 3 MESES DE TRATAMENTO (GRUPO BRASILEIRO DE LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA)

Pagnano KBB[a], Miranda ECM[a], Magalhães GHR[b], Clementino N[b], Coelho AM[c], Fogliatto L[d], Bendit I[e], Bortolheiro TC[f], Bortolini JAP[g], Souza CA[a]

[a] *Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Serviço de Hematologia/Oncologia, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil*
[c] *Serviço de Hematologia, Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil*
[d] *Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil*
[e] *Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[f] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[g] *Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil*

A eficácia do mesilato de imatinibe de referência (Glivec®) no tratamento de primeira linha de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) foi demonstrada em diversos estudos clínicos. No entanto, há poucos dados consistentes na literatura sobre a eficácia e efeitos adversos das formulações genéricas do imatinibe. No Brasil, os pacientes com LMC do Sistema Único de Saúde são tratados com imatinibe genérico desde 2013. **Objetivos:** O presente trabalho tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança dos genéricos de imatinibe no tratamento da LMC em comparação com o medicamento de referência (Glivec®). **Pacientes e métodos**: Trata-se de um estudo multicêntrico, observacional, ambispectivo, do tipo coorte. O estudo foi iniciado em janeiro de 2015 e conta com a participação de 17 centros brasileiros. Nesta análise preliminar, foram incluídos pacientes com LMC em FC tratados no Brasil entre janeiro de 2015 e abril de 2016, com imatinibe genérico (coorte prospectiva) em primeira linha e pacientes tratados com Glivec® entre janeiro de 2010 e dezembro de 2011 (controle histórico - coorte retrospectiva). Foram coletados dados demográficos no diagnóstico, Sokal, Hasford, EUTOS, cariótipo e dados moleculares. A definição das respostas seguiu os critérios da European Leukemia Net 2013 (ELN-2013). Os eventos adversos foram avaliados com base no *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.0.3, 2010. **Análise estatística**: Para esta análise, foram considerados os resultados dos 3 primeiros meses de tratamento com imatinibe. Na análise descritiva, foram aplicados os testes de chi-quadrado e Mann-Whitney para as variáveis categóricas e contínuas, quando aplicável. Todas as análises consideraram um valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Entre janeiro de 2015 e junho de 2016, foram registrados 138 pacientes de sete centros brasileiros: Foram analisados até o momento 98 pacientes: 22 do grupo prospectivo (genérico) e 76 do grupo retrospectivo (Glivec®). Não houve diferença entre os grupos em relação ao gênero, idade, ECOG, Sokal, Hasford, EUTOS e dados do hemograma no diagnóstico. Em relação às respostas, não houve diferença entre os grupos em relação à resposta hematológica, resposta citogenética maior e proporção de pacientes com PCR > 10%. No entanto, houve maior taxa de falha de resposta aos 3 meses, de acordo com os critérios da ELN 2013, no grupo tratado com genéricos em comparação com o controle histórico Glivec® (18% *vs*. 2,6%) (p = 0,024). Em relação à toxicidade hematológica e não hematológica, não houve diferença significativa entre os grupos. **Conclusão:** Nos primeiros 3 meses de tratamento, não houve diferença entre as taxas de resposta hematológica, citogenética e molecular e na proporção de pacientes que apresentaram toxicidade com imatinibe genérico em relação aos tratados com Glivec®. No entanto, houve maior taxa de falha, de acordo com os critérios da ELN-2013, no grupo tratado com genéricos. A confirmação dessa diferença e o impacto no prognóstico deverão ser avaliados após a ampliação do número de casos e o maior tempo de seguimento.

510. INTERGENIC HBS1L-MYB POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH DEVELOPMENT OF MYELOID NEOPLASMS AND CLINICAL FEATURES

Sousa-Araujo GV[a], Pereira-Martins DA[a], Coelho-Silva JL[a], Frana-Neto PL[a], Araújo AS[b], Bezerra MA[a], Lucena-Araujo AR[a]

[a] *Departamento de Genética, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brazil*
[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brazil*

Objective: Several efforts has been conducted look for a role of variants in the *HBS1L -MYB* intergenic region (*HMIP*) as modulators of clinical outcome in erythroid diseases, although it is known that members of the *MYB* family act as important regulators of growth, survival, and differentiation of hematopoietic cells. With this in mind, previously reports have shown that reduced *MYB* expression is linked to development of a myeloproliferative-like phenotype in a murine model. Bioinformatics analyzes showed that the A allele of C-839A (rs9376092) was devoid of a several transcription factors biding sites, which can contribute to molecular dysregulation of *MYB* mRNA expression levels that leads to a higher risk of development of myeloid neoplasms (MN). This study aimed to investigate whether the polymorphism could act as a genetic modifier of risk of developing myeloid neoplasms. **Methods:** The authors analyzed the C-839A (rs9376092) polymorphism in 533 individuals, including 201 myeloproliferative neoplasms (MPN) patients, 116 acute myeloid leukemia (AML) patients, and 216 healthy volunteers. The patients with MPN and AML were grouped with patients with MN for statistical purposes. The genotypes were determined by allele-specific PCR. Clinical and laboratory features were obtained from medical records. The last update occurred in January, 2016. **Results and discussion:** The entire cohort was fully characterized for C-839A polymorphism, with controls containing 176/216 individuals (82%) who carried the CC genotype, while 40/216 (18%) presented with the CA genotype. MPN patients showed that 153/201 patients (76%) carried the CC genotype, while 39/201 (19%) and 9/201 (5%) presented with the CA and AA genotypes, respectively; finally, AML patients demonstrated that 82/116 patients (71%) carried the CC genotype, while 33/116 (28%) and 1/116 (1%) presented with the CA and AA genotypes, respectively. The frequency of variant allele A was higher in patients with MPN (14%; odds ratio, OR: 1.6, 95% confidence interval (CI): 1.1-2.5; $p = 0.03$) and AML (22%; OR: 2.7, 95% CI: 1.8-4.3; $p < 0.0001$), compared to healthy volunteers (9%). These data are consistent with allelic analyses comparing all MN patients (OR: 2.1, 95% CI: 1.4-3; $p < 0.0002$). Next, the clinical impact of the C-839A polymorphism was analyzed in patients with MPN and AML. No association has been detected analyzing patients with AML and their clinical features. However, when analyzing patients with MPN in the dominant model (CC *vs.* CA and AA), an association was found with presence of constitutional symptoms (OR: 1.9, 95% CI: 1.02-3.8; $p = 0.04$). Employing a dominant model (*i.e.* CC *vs.* CA+AA), an association between splenomegaly and C-839A polymorphism was observed (OR: 1.1, 95% CI: 1.01-1.2; $p = 0.017$) in *JAK2*- positive patients. Finally, analyzing *JAK2* -negative patients (including *MPL* and *CALR* mutated patients), this study identified a higher frequency of the CC genotype in patients that had experienced bleeding ($p = 0.015$) and need for red cell transfusion ($p = 0.029$). **Conclusion:** This study is the first to demonstrate that C-839A polymorphism contributes to the risk of developing MN in Latin America. Moreover, the presence of the CC genotype has been associated of worse performance in MPN, and these findings may shed light that germline variation could interact with and modify the clinical course of clonal diseases. **Keywords:** *HBS1L–MYB* polymorphism; Myeloid neoplasms; Clinical outcome.

511. MIELOFIBROSE – EXPERIÊNCIA DE UM ÚNICO CENTRO DE HEMATOLOGIA DO CEARÁ

Fernandes MGB, Lopes GS, Benevides FLN, Almeida SB, Gurgel LA, Furtado AS, Kaufman J, Barroso KSN, Leitão JPV, Duarte FB

Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A mielofibrose primária (MFP) é uma doença clonal da célula-tronco hematopoiética. A população anormal de células libera citocinas e fatores de crescimento, levando a fibrose medular, alterações nas células estromais e hematopoiese extramedular. A descoberta de mutações relacionadas às doenças mieloproliferativas, como mutação V617F do JAK 2, Calreticulina e MPL, tem contribuído para a compreensão dos mecanismos fisiopatogênicos dessas condições e propiciou o surgimento de terapias-alvo. **Objetivo:** Descrever o perfil clínico dos pacientes portadores de Mielofibrose primária no serviço de Hematologia de um hospital do Ceará. **Materiais e métodos:** Estudo observacional e descritivo dos pacientes portadores de Mielofibrose acompanhados no ambulatório de Síndromes Mieloproliferativas. **Resultados:** São acompanhados 14 pacientes, sendo nove homens e cinco mulheres, com mediana de idade de 68,5 anos (41-83). No diagnóstico, 92% dos pacientes apresentavam esplenomegalia, 50% sintomas constitucionais e 43% hemoglobina < 10 g/dL. 11 pacientes com MFP e 3 pacientes com MF secundária (02 a Trombocitemia Essencial e 01 a Policitemia Vera). Em relação ao grau de fibrose, 3 pacientes (21,4%) MF1, 3 pacientes (21,4%) MF2, 7 pacientes (50%) apresentavam MF3 e 1 paciente com MF4. 71,4% dos pacientes realizaram pesquisa da mutação JAK 2. Quatro destes apresentam a mutação. 57% dos pacientes realizaram cariótipo por banda G, e as alterações encontradas foram: 1 paciente trissomia do 8 e do 21, 1 paciente com trissomia do cromossomo 20, 1 paciente do cromossomo 6 em anel. Em relação ao escore prognóstico DIPPS: 2 (14,2%) pacientes foram classificados como baixo risco, 4 (28,5%) pacientes como risco intermediário-1, 7 (50%) pacientes como risco intermediário-2 e 1 (7%) paciente como alto risco. Dos pacientes classificados como risco intermediário-2, 4 estão em uso de Hydrea, 2 em uso Ruxolitinibe e 1 foi submetido a transplante alogênico aparentado. 3 pacientes estão em uso de Alfaepoetina. **Discussão:** A mediana de idade do grupo de pacientes é semelhante à relatada na literatura (69-76anos). Diferentemente dos dados internacionais, a maior parte dos pacientes apresenta grau de fibrose 3-4 no diagnóstico. Isso pode refletir dificuldade de acesso a serviço especializado. Além disso, apenas 40% dos pacientes apresentaram mutação JAK 2, contra 50-60% da literatura. A pesquisa não é feita na unidade, sendo terceirizada em instituição de outro estado. Não dispomos da pesquisa de outras mutações. **Conclusão:** A mielofibrose primária é uma condição grave e que, até pouco tempo atrás, não tinha tratamento específico. Suporte transfusional, sintomáticos e citorredutores são as medicações mais utilizadas. O surgimento dos inibidores de JAK tem trazido novos horizontes no tratamento desses pacientes. É necessária maior disponibilização dos exames para diagnóstico, especialmente os genéticos, e acessibilidade a novas medicações.

512. SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA VARIANTE MIELOPROLIFERATIVA: RELATO DE CASO

Fernandes MGB, Barroso KSN, Benevides FLN, Almeida SB, Gurgel LA, Furtado AS, Lopes GS, Leitão JPV, Kaufman J, Duarte FB

Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Introdução: A Síndrome Hipereosinofílica (SH) corresponde a uma contagem persistente de eosinófilos acima de 1.500 com manifestações clínicas atribuídas a eosinofilia ou deposição de eosinófilos nos tecidos. As variantes clínicas da SH são: mieloproliferativa, linfocítica, *overlap*, familiar e idiopática. **Objetivo:** Relatar caso de paciente com SH variante mieloproliferativa PDGFRA positivo em remissão com Imatinibe. **Material e métodos:** Foi realizada revisão de prontuário e pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed. **Resultados**: Paciente do sexo masculino, 51 anos, admitido em ambulatório terciário em Fortaleza - Ceará, com quadro de astenia e esplenomegalia (6 cm RCE), hemograma evidenciava leucocitose (22.950) com importante eosinofilia (16.983), sem anemia ou trombocitopenia, sem história de atopia e sintomas respiratórios. Realizado tratamento para verminose com ivermectina, albendazol e secnidazol sem melhora da eosinofilia. Exames referentes a função renal e hepática foram normais, sorologias para vírus B, C e HIV não reagentes, ácido úrico normal, FAN não reagente, e LDH (754) elevado; endoscopia digestiva alta e colonoscopia normais. Solicitado histopatológico de medula óssea que evidenciou: 90% de celularidade às custas de exuberante população de eosinófilos, elementos das três linhagens com maturação, série megacariocítica com formas habituais, mielofibrose grau II, BCR-ABL negativo e PDGFRA positivo. Não evidenciada lesão orgânica secundária. Após resultado do PDGFRA, foi iniciado tratamento com Imatinibe na dose de 400 mg/dia. O paciente apresentou náuseas, vômitos e diarreia limitados no início

do uso da medicação. Associado a boa aderência, evoluiu com excelente resposta após dois meses de tratamento, com melhora da astenia, resolução da esplenomegalia e normalização do hemograma (ausência de leucocitose e eosinófilos de 366). **Discussão:** A abordagem do paciente com hipereosinofilia deve ser baseada na gravidade das manifestações clínicas; se potencialmente graves, o corticoide deve ser iniciado imediatamente na dose de 1 mg/kg, seguido por investigação para causas secundárias (infecções por helmintos, protozoários, fungos e vírus; neoplasias; doenças auto-imunes; desordens alérgicas e hipersensibilidade à drogas). Hipereosinofilia de qualquer etiologia pode causar complicações fatais, como envolvimento cardíaco, tromboembolismo e alterações neurológicas. O paciente do presente caso foi investigado para descartar as causas secundárias e, então, classificado como SH variante mieloproliferativa. **Conclusão:** A importância de se identificar os pacientes com SH variante mieloproliferativa reside no fato de que esses pacientes respondem bem ao Imatibine. A deleção no 4q12 leva à ativação constitucional da tirosina quinase FIP1L1-PDGFRA. Os pacientes que apresentam SH com presença de tal mutação requerem tratamento imediato para prevenir progressão de doença, podendo ser alcançada resposta molecular.

Referências:

1. Klion AD. How I treat hypereosinophilic syndromes. Blood. 2015;126(9):1069-77.
2. Roufosse F. Hypereosinophilic syndrome variants: diagnostic and therapeutic considerations. Haematologica. 2009; 94(9):1188-93.

513. POLIMORFISMOS DOS GENES CYP3A4 E CYP3A5 E SUA INFLUÊNCIA NA RESPOSTA AO TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Vieira NM[a], Leite R[a], Reginato F[a], Zandoná M[a], Vanelli T[b], Fogliatto L[b], Capra M[c], Linden R[d], Antunes MV[d], Capron A[e], Wallemacq P[e], Wagner S[a], Mattevi VS[a]

[a] *Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brasil*
[b] *Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil*
[c] *Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil*
[d] *Universidade FEEVALE, Novo Hamburgo, RS, Brasil*
[e] *Université Catholique de Louvain (UCL), Bruxelas, Bélgica*

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) hoje representa de 15 a 20% dos novos casos de leucemia em adultos mundialmente. O mesilato de imatinibe (MI) foi a primeira terapia-alvo da doença, o que representou um avanço na prática clínica. Todavia, em torno de 20% dos pacientes apresentam resistência ou intolerância a esse fármaco. Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes das suas principais enzimas de metabolização, CYP3A4 (rs35599367 e rs2740574) e CYP3A5 (rs776746), podem influenciar a farmacocinética do MI e, consequentemente, a resposta ao tratamento. O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto desses três SNPs sobre os níveis do MI no plasma e no cabelo e também em parâmetros de resposta citogenética e molecular ao tratamento, baseando-se nas últimas diretrizes do European LeukemiaNet. Foram utilizadas amostras de DNA de sangue total periférico, extraídas por método de *salting-out*, de 182 pacientes com LMC em fase crônica e tratados com 400 mg/dia de MI em dois centros de referência do Rio Grande do Sul. A genotipagem dos SNPs foi realizada pela reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) com a utilização de sondas de hidrólise (TaqMan®). As concentrações de MI no plasma e no cabelo foram mensuradas através de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas. Foi observada uma propensão de maior frequência do alelo *CYP3A4*22* (rs35599367) entre os respondedores ao tratamento com MI (12,5% *versus* 3,4% entre os não respondedores, p = 0,087). Não foram encontradas associações entre as concentrações plasmática e capilar do fármaco e os SNPs propostos. O alelo *CYP3A4*22* é um SNP intrônico relatado pela primeira vez em 2011, quando demonstrou-se que o mesmo conferiu menores níveis de mRNA do *CYP3A4* e menor atividade da enzima no fígado. Ainda não há relatos relacionando-o ao MI ou à LMC. A farmacogenética pode vir a ser uma abordagem para a otimização da terapia com MI na LMC, porém muitos outros fatores ainda precisam ser esclarecidos para que ela possa ser introduzida e se torne uma realidade na prática clínica.

514. EXPRESSÃO DO GENE FASLG EM PACIENTES COM LMC E EM DOADORES SAUDÁVEIS

Carvalho FCF, Ribeiro BF, Ferreira R, Martins D, Souza CA, Fachel A, Silveira R, Verjovski S, Pagnano KBB

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil

Introdução: Na LMC, as células neoplásicas são mais resistentes a apoptose do que células normais devido à expressão da tirosinoquinase BCR-ABL, que modula vias apoptóticas como a via Fas-FasL. O imatinibe atua como um inibidor da tirosinoquinase BCR-ABL e pode aumentar a expressão de FasL nas células leucêmicas, restaurando a resposta imune e induzindo à apoptose. Neste estudo, foi avaliada a expressão do gene *FASLG* em pacientes com LMC tratados com imatinibe (resistentes e responsivos) e doadores saudáveis. **Objetivo:** Avaliar a expressão do gene *FASLG* em pacientes com LMC no diagnóstico, tratados com imatinibe e em doadores saudáveis (controle). **Material e métodos:** RNA foi extraído de leucócitos totais de amostras de sangue periférico de doadores saudáveis, de pacientes com LMC no diagnóstico e após tratamento com imatinibe (responsivos e resistentes). Os critérios de resposta utilizados foram os descritos pela European LeukemiaNet 2013. Após a transcrição do cDNA, a expressão de *FASLG* foi avaliada por meio de PCR quantitativo em tempo real. Os genes *ACTB* e *GAPDH* foram usados como controles endógenos. Por meio do programa GeNorm, estimou-se a expressão em unidades arbitrárias (UA), os resultados foram expressos em média ± desvio padrão, e os dados dos grupos foram comparados com o teste não paramétrico de Mann-Whitney. O teste de Kruskal-Wallis foi usado na comparação entre os três grupos. As análises foram feitas com o *software* estatístico GraphPad Prism com significância de $p < 0,05$. **Resultados:** A expressão do gene *FASLG* foi avaliada em leucócitos totais de 21 pacientes com LMC no diagnóstico, 50 pacientes com LMC tratados com imatinibe (26 pacientes responsivos e 24 resistentes) e em 31 doadores saudáveis. Características dos pacientes no diagnóstico: 19 em FC e dois em FA; Sokal: 29% baixo risco, 33% risco intermediário, 24% alto risco. A expressão de *FASLG* estava diminuída nos pacientes com LMC no diagnóstico em relação aos doadores saudáveis ($p < 0,0001$); diminuída nos pacientes resistentes ao imatinibe em relação aos pacientes responsivos ($p = 0,0025$); e aumentada em pacientes responsivos ao imatinibe em relação aos pacientes com LMC no diagnóstico ($p < 0,0001$). **Conclusão:** A restauração da expressão de *FASLG* nos pacientes responsivos ao imatinibe poderia estar relacionada à indução de apoptose das células leucêmicas, e a hipoexpressão do *FASLG* nos casos resistentes sugere uma desregulação nos mecanismos de apoptose.

515. CORRELAÇÃO ENTRE NÍVEIS SÉRICOS DE IMATINIBE E DE ALFA-1-GLICOPROTEÍNA ÁCIDA EM PACIENTES COM LMC

Canedo FSNA, Barbosa AP, Cunha LC, Freire RVC, Martins MR, Honório TCD, Carneiro WJ, Caldas MGG, Freitas SVR, Serafim XLM

Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil

Objetivos: Sabendo-se que altos níveis plasmáticos de alfa-1-glicoproteína ácida (α1GPA) podem estar relacionados a baixos níveis séricos de mesilato de imatinibe (MI), o presente trabalho tem por objetivo correlacionar as concentrações plasmáticas de MI e de α1GPA em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) acompanhados no ambulatório de hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG). **Materiais e métodos:** Trabalho aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-UFG. Foram analisadas 57 amostras de sangue de pacientes com LMC quanto à concentração de MI (High Performance Liquid Chromatography) e α1GPA (imunoturbidimetria Alfa 1 Glicoproteína Ácida – K060® [Bioclin]). Foi considerado nível sérico terapêutico para o MI concentrações maiores que 1.000 ng/mL. Quanto aos valores normais para a α1GPA, seguiu-se a referência entre 30 e 120 mg/dL. Os níveis séricos de MI e α1GPA foram pareados, procedendo-se à análise estatística univariada (teste de χ^2). **Resultados:** Das 57 amostras analisadas, 24 (42,1%) apresentaram concentração de MI menor ou igual a 1.000 ng/mL (média: 1.416,51 ± 1.062,09 ng/mL, variando de 0-6.350 ng/mL) e coeficiente de variação (CV) de 74,97%. Nas mesmas amostras, a dosagem sérica de α1GPA esteve acima da faixa de normalidade em 31,04% (média: 112,41 ± 35,16 mg/dL), com CV de 31,3%. Assim, não foi observada correlação entre altas concentrações plasmáticas de α1GPA e baixos níveis séricos de MI nas amostras avaliadas ($p = 0,36$). **Discussão:** Várias proteí-

nas plasmáticas podem se ligar a fármacos, alterando as concentrações séricas das formas ativas das drogas. A α1GPA é uma proteína humana cujas concentrações no sangue aumentam durante processos inflamatórios e tem capacidade de ligação com diversos fármacos. A afinidade da α1GPA pelo MI já foi relatada. Porém, não há dados conclusivos na literatura quanto aos efeitos da α1GPA nos níveis séricos de MI, nem sobre seu papel como possível novo mecanismo de resistência ao MI. Dentre os sujeitos deste estudo, apenas 31,3% apresentaram níveis séricos de α1GPA acima dos valores considerados normais, de acordo com o teste utilizado. No entanto, 42,1% da população do estudo apresentou níveis séricos de MI menores ou iguais a 1.000 ng/mL. Portanto, não foi possível estabelecer uma correlação estatisticamente significativa entre os fenômenos, talvez pelas dosagens plasmáticas do medicamento e da enzima terem sido realizadas apenas uma vez, sem avaliação prévia de estado inflamatório do paciente. **Conclusão:** Embora o advento do MI tenha revolucionado o tratamento da LMC, alguns pacientes não apresentam respostas terapêuticas satisfatórias. Busca-se constantemente entender a razão desse fato, como a existência de possíveis interações moleculares. Assim, apesar de essa amostragem não ter apresentado correlação significativa entre os níveis de MI e α1GPA, há necessidade de novos estudos abordando dosagens séricas seriadas de ambas as moléculas.

516. LEUCEMIA MIELOMONOCÍTICA CRÔNICA EM IDOSA: RELATO DE CASO

Morais MMM[a], Holanda AKG[a], Campos DB[a], Rodrigues RG[b], Santos GLD[b], Nunes JC[a], Gomes BN[a]

[a] *Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa, PB, Brasil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba, João Pessoa, PB, Brasil*

Objetivos: Este trabalho visa relatar um caso de Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC) em uma paciente idosa acompanhada no Hospital Santa Isabel (HSI), em João Pessoa (PB) e realizar uma revisão na literatura publicada sobre o tema. **Materiais e métodos:** As informações para este trabalho foram obtidas através do acompanhamento de consultas ambulatoriais e da verificação de prontuário e exames. **Resultados:** T.M.S., 77 anos, sexo feminino, procedente de Rio Tinto (PB), procura o ambulatório de Hematologia do HSI em abril de 2014 com queixa de furúnculos, infecções urinárias de repetição e equimoses. Trouxe resultados de cinco hemogramas prévios, realizados entre maio de 2013 e março de 2014, todos apresentando em comum anemia leve, plaquetopenia e monocitose. No exame físico, observou-se um baço palpável com cerca de 3 polpas digitais; Ultrassonografia abdominal revelou baço de 1.022 cm^3. Seguiu acompanhamento ambulatorial, e realizou mielograma em julho de 2014, o qual mostrou medula óssea hipercelular, relação mieloide/eritroide 2,8/1,0; série granulocítica com 50% e eritrocitária com 18%. Série linfomonoplasmocitária: 11%/6%/5%. Imunofenotipagem do sangue medular, feita em julho de 2015, revelou monocitose à custa de monócitos predominantemente maduros e displásicos, além de linfopenia, sugerindo diagnóstico de LMMC. Tal suspeita foi corroborada pela realização da análise molecular para BCR/ABL, que revelou ausência do gene. **Discussão:** A LMMC é um distúrbio hematopoiético maligno de células-tronco, com características clínicas e patológicas de ambas as síndromes mieloproliferativa e mielodisplásica. É caracterizada pela presença de monocitose no sangue periférico acompanhada de displasia de medula óssea; citopenia e hepatoesplenomegalia são comuns. Alguns casos de LMMC estão ligados ao tratamento do câncer; porém, na maioria das vezes, a causa é desconhecida. Ocorre com mais frequência em idosos, com idade média de 65 a 75 anos, predominando no sexo masculino. Após a análise integrada de achados clínicos e exames laboratoriais, o caso foi classificado como LMMC. A paciente em questão preenche todos os critérios da OMS para diagnóstico de LMMC: histórico de monocitose persistente, ausência do gene de fusão BCR/ABL e imunofenotipagem leucocitária de medula óssea, evidenciando aumento de monócitos maduros e achados displásicos. Além disso, foi evidenciada a presença de leucopenia e plaquetopenia, e a USG de abdome demonstrou fígado e baço de dimensões aumentados. Cabe ressaltar que o quadro de monocitose da paciente se estende desde o ano de 2013, sendo o diagnóstico de LMMC realizado apenas em julho de 2015. Assim, o relato mostra-se mais relevante se considerarmos o tempo de evolução de ao menos 2 anos e o fato de ser uma paciente do sexo feminino, tendo em vista o caráter crônico da doença e a sua preferência pelo sexo masculino. Até o momento, o transplante alogênico de células hematopoiéticas é a única terapia potencialmente curativa para pacientes com LMMC; entretanto, não indicado em gerontos. Outras opções de tratamento não se mostraram capazes de alterar a história natural da doença. **Conclusão:** A LMMC é uma entidade de difícil diagnóstico, haja vista seu caráter crônico, ausência de sintomas característicos e características clínicas e patológicas de ambas as síndromes mieloproliferativa e mielodisplásica, exigindo do médico uma abordagem mais minuciosa.

517. COMPARAÇÃO DE UM TESTE MOLECULAR RÁPIDO PARA MONITORAMENTO DE DOENÇA RESIDUAL MÍNIMA EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA

Carvalho FR[a], Menegotto PR[a], Paris F[b], Alegretti AP[b], Paiva RM[b], Costabeber E[b], Machado ABMP[b], Buffon A[a], Pilger DA[a]

[a] *Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil*
[b] *Unidade de Diagnóstico Personalizado, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil*

Objetivos: O ensaio *Xpert BCR-ABL Monitor* (Cepheid) é um teste rápido baseado na técnica qPCR que auxilia no monitoramento da Doença Residual Mínima (DRM) em pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC). Esse teste detecta os genes de fusão BCR-ABL1 (transcritos b2a2 e b3a2) e o transcrito ABL como controle endógeno. Este trabalho teve como objetivo comparar esse ensaio a uma metodologia referência na rotina de um serviço de diagnóstico laboratorial. **Materiais e métodos:** Foram utilizadas 56 amostras de sangue periférico de pacientes com LMC em diferentes fases da doença que realizaram teste molecular *in house* (padronizado pelo método descrito por Susan Branford da Universidade de Adelaide, na Austrália). Os resultados foram obtidos em escala Internacional (EI), comparados e qualificados de acordo com as diferentes faixas logarítmicas. **Resultados**: A correlação global dos resultados (n = 56) foi de R = 0,92. Entretanto, apenas 18 amostras encontraram-se na mesma escala logarítmica. Das 38 amostras discordantes, 45% estavam em uma faixa logarítmica de valores ≤ 0,1% na metodologia referência (queda de 3 log; Resposta Molecular Maior (RMM)). **Discussão:** O ensaio *Xpert BCR-ABL Monitor* (Cepheid) apresenta como grande vantagem a integração das etapas de extração/purificação, amplificação de ácidos nucleicos e a detecção de sequências-alvo em, no máximo, 3 horas a partir de 200 uL de sangue total coletado com EDTA. Neste estudo, a comparação do teste *Xpert BCR-ABL Monitor* com a metodologia referência demonstrou boa correlação em amostras com resultado acima da RMM; contudo, resultados abaixo da RMM demonstraram uma perda de correlação provavelmente devido à pequena quantidade de amostra adicionada ao ensaio, que pode resultar em uma perda de sensibilidade do transcrito. **Conclusão:** Este estudo demostrou que o *Xpert BCR-ABL Monitor* é uma técnica muito rápida, possibilitando a liberação dos resultados no dia, sem necessidade de preparo de curva de calibração, cálculo de resultado e conhecimento técnico especializado. Apesar de o estudo apresentar uma aceitável correlação entre os resultados, amostras com valores abaixo da RMM devem ser cuidadosamente interpretados e, se necessário, encaminhados para a realização por metodologia mais sensível para a garantia do resultado.

518. CARACTERIZAÇÃO DE DELEÇÕES E INSERÇÕES NO DOMÍNIO TIROSINA QUINASE DO GENE BCR-ABL1 EM PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA APÓS TRATAMENTO COM INIBIDORES TIROSINA QUINASE

Stelzer GT, Gutiyama LM, Bonecker S, Zalcberg I

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

Objetivos: Caracterizar a ocorrência de inserções e deleções no domínio tirosina quinase do gene BCR-ABL1, eventos com papéis ainda controversos na literatura, associadas ou não a mutações, em amostras de pacientes respondedores, respondedores tardios e em falha ao tratamento, devido à resistência primária ou secundária, categorizados segundo a European LeukemiaNet (Baccarani et al., 2013). **Metodologia:** Foram selecionadas amostras de cDNA de 44 pacientes monitorados molecularmente pelo laboratório de biologia molecular (CEMO) do Instituto Nacional do Câncer (INCA). A resposta dos pacientes foi avaliada e categorizada em quatro grupos: respondedores ótimos, respondedores tardios (RMM até os 18 meses) e falha no tratamento, sendo esse último

grupo separado em pacientes com resistência primária e secundária, seguindo as recomendações da European LeukemiaNet. A região do gene ABL translocada foi sequenciada pela metodologia de Sanger e analisada no *software* MutationSurveyor, permitindo a identificação e caracterização de inserções, deleções e mutações pontuais. **Resultados:** Após a divisão dos pacientes quanto à resposta ao tratamento, constatou-se que 12 destes eram respondedores ótimos, 8 respondedores tardios, 16 apresentaram resistência primária e 8 adquiriram resistência ao longo do tratamento (resistência secundária). A inserção mais frequente é a de 35 pares de base (35 INS) e a deleção mais frequente foi a do exon 7 completa (185 pb). 37,5% (6/16) dos pacientes com resistência primária apresentaram ins35 e apenas um paciente apresentou mutação pontual (T315I), enquanto no grupo de pacientes em resistência secundária, 4 (50%) pacientes obtinham essa mesma inserção. Quanto às deleções, dois pacientes em resistência primária e um de resistência secundária apresentaram deleções completas do exon 7 (185 pb). Foi observada a presença de deleção parcial do exons 7 (72 pb) em um paciente respondedor ótimo e um respondedor tardio. **Discussão:** A presença de inserção foi exclusivamente em pacientes com resistência ao inibidor, sugerindo uma possível relação entre essa alteração genética e diferentes tipos de resistência, visto que, segundo dados da literatura, essa inserção poderia alterar a estrutura tridimensional da proteína quimérica BCR-ABL1, dificultando a atuação do inibidor. As deleções estavam presentes em todos os grupos em menor incidência. A presença de deleções de 185 pb teoricamente afetaria a estrutura da mesma maneira que a inserção e, devido ao número de bases, a decodificação da sequência restante seria comprometida (frame shift). A deleção de 72 pb comprometeria somente uma porção da proteína, já que esta seria uma deleção in frame. **Conclusão:** Através da caracterização de eventos de deleção e inserção dos pacientes em diferentes respostas, pode-se notar uma prevalência de eventos de inserção e deleção do tipo *frame-shift* em pacientes em falha ao tratamento, enquanto pacientes com respostas ótima ou tardia apresentaram deleções in frame.

519. MONITORAMENTO BCR-ABL ATRAVÉS DA PCR TOOL: EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA E ONCOLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE SANTA MARIA (RS)

Brites PC[a], Chiesa J[a], Pereira DV[a], Vivona D[b]

[a] *Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil*
[b] *Novartis Biociências S. A., Brasil*

O principal objetivo da PCR tool é fornecer uma ferramenta para auxiliar os onco-hematologistas a monitorar os níveis de BCR-ABL de pacientes com LMC e fornecer, automaticamente, a classificação de resposta com base nas recomendações da European LeukemiaNet de 2013 (ELN2013)[1] para o tratamento de primeira e segunda linha com inibidores de tirosinaquinase. Com o advento dos inibidores Nilotinibe e Dasatinibe no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), o monitoramento dos níveis de BCR-ABL se tornou primordial para identificação de pacientes em alerta ou falha de terapia com Imatinibe. Inovações a fim de aperfeiçoar e facilitar o monitoramento dos níveis de BCR -ABL são necessárias, objetivando melhorar o desfecho do tratamento na LMC. A PCR tool se trata de uma planilha de Excel a fim de criar um banco de dados de pacientes com LMC e fornecer a classificação automática para resposta ao tratamento com base nas recomendações da ELN2013. As informações que são incluídas na ferramenta são: nome do paciente, número do registro de prontuário, data de diagnóstico, data de início do Imatinibe ou outro inibidor de segunda geração, data do teste de PCR e resultado da % de transcritos BCR-ABL. A PCR tool foi desenvolvida com uma fórmula que automaticamente prove a classificação de resposta da ELN2013 identificando se o paciente está em resposta ótima, alerta ou falha baseando-se no tempo de uso de imatinibe, data do exame de PCR e % de BCR-ABL. Além da classificação da resposta segundo a ELN2013, a PCR tool também fornece um gráfico de decaimento dos níveis de BCR-ABL, o que facilita a visualização dos resultados durante o decorrer do tratamento. A ferramenta foi desenvolvida pela área científica da Novartis Biociências, passou por processo de aprovação de *compliance* que garante que os dados dos pacientes são sigilosos e de acesso apenas da instituição e foi implementada no serviço de hematologia e oncologia do Hospital Universitário de Santa Maria – HUSM da UFSM a partir de Março/2016. No serviço de hematologia da Universidade Federal de Santa Maria, são seguidos 115 pacientes com LMC em uso de inibidores de tirosinaquinase e, para cada novo exame de monitoramento realizado, o resultado era atualizado na ferramenta e a recomendação de resposta segundo a ELN2013 era provida automaticamente. Neste período, através do uso dessa ferramenta, 25 pacientes com critérios de falha foram identificados e tiveram a oportunidade de realizar a troca do Imatinibe para um dos dois inibidores de tirosina quinase aprovados pela Anvisa. Atualmente, a taxa de pacientes em segunda linha de terapia está próxima aos 30%, semelhante ao encontrado na literatura.[2] Além disso, a utilização da PCR tool proporcionou a identificação de 11 pacientes em alerta que poderão ser monitorados de forma mais próxima conforme recomendação da ELN2013. Através do uso de uma ferramenta digital, a PCR tool promove, de forma fácil e rápida, a classificação de resposta segundo os critérios da ELN2013. Deste modo, um número maior de pacientes com falha ao Imatinibe pode ser identificado e tem a oportunidade de trocar de terapia para um inibidor de segunda geração. Em pacientes com resistência ao Imatinibe, a troca precoce para um inibidor de segunda geração é importante para melhorar a resposta e ampliar a sobrevida dos pacientes com LMC.

LEUCEMIA LINFOIDE CRÔNICA E OUTRAS DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

520. RESONATE-2: IBRUTINIB (IBR) VERSUS CHLORAMBUCIL (CLB) IN PATIENTS 65 YEARS WITH TREATMENT-NAÏVE (TN) CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA/SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA (CLL/SLL)

Tedeschi A[a], Barr PM[b], Owen C[c], Bartlett NL[d], Coutre S[e], Stevens DA[f], Siddiqi T[g], Styles L[h], Kipps TJ[i], Burger JA[j]

[a] *Azienda Ospedaliera Niguarda Cà Granda, Milano, Italy*
[b] *Wilmot Cancer Institute, University of Rochester, Rochester, United States*
[c] *Tom Baker Cancer Centre, Calgary, Canada*
[d] *Washington University School of Medicine, St. Louis, United States*
[e] *Stanford University School of Medicine, Stanford, United States*
[f] *Norton Cancer Institute, Louisville, United States*
[g] *City of Hope National Medical Center, Duarte, United States*
[h] *Pharmacyclics LLC, AbbVie Company, Sunnyvale, United States*
[i] *University of California San Diego, Moores Cancer Center, San Diego, United States*
[j] *The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, United States*

Introduction: CLL/SLL primarily affects older patients, often with comorbidities and disease-related immuno/myelosuppression. Alkylating agents such as clb have been used but novel therapies are needed. Ibr, a first-in-class, once-daily inhibitor of Bruton's tyrosine kinase, is indicated by the US FDA for patients with CLL/SLL and allows for treatment without chemotherapy. Ibr showed high activity in TN patients ≥ 65 years, with an overall response rate (ORR) of 84% and 30-month progression-free survival (PFS) of 96%.[1] This was an open-label, phase 3 trial of single-agent ibr *vs.* clb in older patients with TN CLL/SLL. **Methods:** Patients ≥ 65 years with TN CLL/SLL (excluding del17p) were randomized 1:1 to ibr 420 mg/day until progression or clb 0.5 mg/kg (up to max 0.8 mg/kg) on days 1 and 15 of a 28-day cycle, up to 12 cycles. The primary endpoint was independent review committee (IRC)-assessed PFS per iwCLL 2008 criteria, with 2012 clarification for treatment-related lymphocytosis. Patients with IRC-confirmed progression could transfer to an extension study where next-line therapy (including ibr) could be initiated if they had an iwCLL indication for treatment. **Results:** Baseline characteristics were balanced between arms (n = 269); median age 73 y, 45% advanced Rai stage, 20% del11q, and 69% comorbidities. Median treatment duration was 17.4 mo with ibr and 7.1 mo with clb; 40% of patients treated with clb completed 12 cycles (mean dose 0.6 mg/kg). At a median follow-up of 18.4 mo, ibr significantly prolonged IRC-assessed PFS *vs.* clb (median not reached [NR] *vs.* 18.9 mo; HR 0.16, $p < 0.0001$). Per investigator assessment, ibr reduced the risk of progression or death by 91% (HR 0.09; $p < 0.0001$), with an 18-mo PFS of 93.9% *vs.* 44.8%. Ibr significantly prolonged overall survival (OS) *vs.* clb (median NR in each arm; HR 0.16, $p = 0.0010$); 24-mo OS was 97.8% *vs.* 85.3%, respectively. Three deaths occurred in the ibr arm *vs.* 17 in the clb arm. IRC-assessed ORR was 86.0%

with ibr *vs.* 35.3% with clb. ORR with ibr was higher than with clb at all evaluated time points. Investigator-assessed ORR was 90.4% *vs.* 35.3%, respectively. A ≥ 50% reduction in lymph node burden was observed in 91.2% *vs.* 36.8% ($p < 0.0001$), and reduction in spleen enlargement in 75.7% *vs.* 39.1% ($p < 0.0001$), with ibr and clb, respectively. The rate of sustained hematologic improvement was significantly higher with ibr *vs.* clb, including in patients with baseline anemia (84% *vs.* 45%; $p < 0.0001$) or thrombocytopenia (77% *vs.* 43%; $p = 0.0054$). The most frequent (≥ 20% of patients) adverse events (AEs) with ibr were diarrhea, fatigue, cough, and nausea. The most frequent AEs with clb were nausea, fatigue, neutropenia, anemia, and vomiting. AEs leading to treatment discontinuation were less frequent with ibr (9% *vs.* 23%). Atrial fibrillation occurred in 6% (six patients grade [gr] 2, two patients gr 3) with ibr and in 1% with clb. Hypertension occurred more frequently with ibr but was managed without ibr dose modification or discontinuation. Major hemorrhage occurred in 4% (one pt gr 2, four patients gr 3, one pt gr 4) with ibr and in 2% with clb. At study closure, 87% of patients randomized to ibr continued ibr. **Conclusions:** Treatment with ibr was superior to clb in terms of PFS, OS, ORR, and hematologic improvement in TN older CLL/SLL patients, with an 84% reduction in risk of death and an acceptable safety profile.

Reference:

1. Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Burger JA, Blum KA, Coleman M, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib. Blood. 2015;125:2497-506.

521. ANÁLISE DAS ABERRAÇÕES CROMOSSÔMICAS POR FISH EM LLC

Zorovich MESLM, Dourado DA, Chauffaille MLLF

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

A LLC é a leucemia mais comum no hemisfério ocidental. Os pacientes geralmente apresentam idades acima de 50 anos no diagnóstico e o sexo masculino é geralmente mais frequente. Alguns parâmetros foram identificados para prever a evolução clínica, dentre os quais estão as aberrações cromossômicas: 13q- (40-60%), 11q- (10-20%), +12 (10-20%), del17p (3-8%) e 6q- (6%). Por isso, o estudo tem como objetivo analisar os resultados de FISH de pacientes com LLC, correlacionar a idade e gênero com o tipo de aberração cromossômica e comparar com estudos anteriores para melhor entendimento da relação entre essas variáveis. Este é um estudo retrospectivo e observacional, no qual foram incluídos 378 pacientes de LLC diagnosticados de acordo com a OMS (2008) entre os anos de 2005 e 2014. O estudo foi aprovado pelo CEP. A reação de FISH foi realizada utilizando sondas específicas para os cromossomos 6, 11, 12, 13 e 17. A hibridação e detecção dos sinais foram realizadas de acordo com os protocolos do fabricante. Os dados dos pacientes de LLC foram analisados individualmente e comparados entre si, relacionando a idade, gênero, tipo de aberração cromossômica. A mediana de idade dos pacientes foi de 62 anos (31-99) e houve relação de 1,9 homem:1 mulher. Pacientes com FISH normal apresentaram frequência de 25,4%, mediana de idade de 59 anos e relação de 1,9 M:1 F; 13q- isolada: 25,9%, 60 anos e 1,3 M:F; 13q- acompanhada da +12: 0,5%, 79 anos e 2 M:0 F; 13q- acompanhada da 11q-: 3,2%, 66 anos e 11 M:1 F; 13q- acompanhada da 17p-: 4,2%, 67 anos e 1 M:1 F; +12 isolada: 9,8%, 65 anos e 1,8 M:1 F; +12 acompanhada da 11q-: 0,8%, 64 anos e 3 M:0 F; +12 acompanhada da 17p-: 1,3%, 76 anos e 0,7 M:1 F; 11q- isolada: 5%, 58 anos e 3,8 M:1 F; 11q- acompanhada da 17p-: 0,5%, 43 anos e 0 M:2 F; 17p- isolada: 2,4%, 52 anos e 2 M:1 F; 6q- isolada: 0,8%, 46 anos e 2 M:0 F; 3 ou mais aberrações concomitantes: 2,9%, 62 anos e 4,5 M:1 F. O grupo de pacientes com +12 isolada apresentou mediana de idade significativamente ($p = 0,0032$) mais elevada. Não houve correlação linear entre o tamanho do clone e a idade dos pacientes; ou seja, a quantidade de células com aberrações cromossômicas independe da idade dos pacientes. Dos casos de 13q-, 91,1% eram monoalélicos, 3,2% bialélicos e 5,7% apresentavam ambas deleções monoalélicas e bialélicas. Pacientes com deleções monoalélicas apresentaram mediana de idade de 62 anos (34-98) e uma relação de 1,9 M:1 F; já os bialélicos, 69 anos (34-89) e uma relação de 0,8 M:1 F. Em geral, a relação entre os gêneros e a mediana de idade do presente estudo foi semelhante a publicações anteriores, porém observamos a maior frequência de 17p-, possivelmente porque os pacientes fizeram a pesquisa antes do início do tratamento ou quando apresentavam piora; e menor frequência na 6q- e a 13q- com +12. A 11q- e 13q- com 11q- apresentaram frequências bem maiores em homens do que o esperado e, na +12 com 17p- e 11q- com 17p-, houve o predomínio de mulheres, porém não foram encontrados estudos com o mesmo resultado ou que comparassem o gênero dos pacientes com aberrações concomitantes. O número de pacientes com del13q bialélica foi menor e estes apresentaram idade e relação M:F semelhante a outros estudos. Notamos que o maior predomínio dos gêneros em certas aberrações não foi visto em estudos anteriores, e algumas aberrações também apresentam grandes diferenças na idade, o que ressalta a importância de mais estudos para melhor caracterização da doença.

522. DETECÇÃO DE LLC BICLONAL POR IMUFENOTIPAGEM POR CITOMETRIA DE FLUXO

Silva JP, Lange BG, Cardoso CC, Santos-Pirath IM, Auat M, Matiollo C, Santos-Silva MC

Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: A leucemia linfocítica crônica de células B (LLC-B) é uma neoplasia de células linfoides B maduras e é o tipo mais comum de leucemia em adultos. É composta por um único tipo de linfócitos B, pequenos e irregulares, no sangue periférico (SP), medula óssea (MO), baço e/ou gânglios linfáticos. A LLC-B apresenta como característica imunofenotípica a expressão de CD5, CD19, CD23 e CD200, além da expressão de fraca intensidade de sIgM e de CD79b. Sistemas de pontuação foram concebidos para ajudar no diagnóstico imunofenotípico da LLC-B, os quais incluem esses e outros antígenos, tais como FMC7 e CD20. Apesar de ser uma neoplasia comum, a sua apresentação na forma biclonal é rara, a qual acomete cerca de 1,4% dos pacientes com LLC-B. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi relatar um caso de LLC-B biclonal diagnosticado por imunofenotipagem por citometria de fluxo (IMF). **Material e métodos:** Os resultados dos exames laboratoriais foram obtidos no Sistema de Informação da Divisão de Análises Clínicas do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina. **Resultados:** Paciente do gênero feminino, 82 anos, cujas indicações clínicas e laboratoriais como astenia, anemia e leucocitose (22 x 10^3/uL) com linfocitose indicaram o encaminhamento da amostra de SP para análise imunofenotípica por citometria de fluxo. A imunofenotipagem (IMF) revelou a presença de 30,6% de células linfoides B (CD19+) maduras (CD45++) de pequeno tamanho e expressão aberrante de CD5. Essas células foram divididas em duas subpopulações de acordo com a restrição de cadeia leve e a expressão de CD20. A primeira compreendia 29% da celularidade total de amostra, apresentava restrição de cadeia leve do tipo Lambda e expressão fraca de CD20. A segunda compreendia 1,6% da celularidade total, apresentava restrição de cadeia leve do tipo Kappa e expressão forte de CD20. Ambas as populações apresentavam fenótipo sugestivo de LLC-B: CD23+, CD200+/++, CD79+FR, sIgM-/+; CD10 e CD38 negativos. **Discussão:** A IMF tornou-se parte integrante da classificação da LLC-B e muitas vezes é considerada essencial no diagnóstico inicial por ser o único exame laboratorial que pode identificar a presença de mais de um clone de acordo com a expressão da cadeia leve. Segundo estudos, pacientes diagnosticados com LLC-B biclonal mostraram uma tendência a menor tempo para início de tratamento do que aqueles com LLC-B clássica, além de uma incidência ligeiramente maior ao óbito. No entanto, o número limitado de pacientes com LLC-B biclonal e de dados de sobrevivência disponíveis nos estudos relatados na literatura impedem conclusões definitivas. Investigações de acompanhamento em alguns pacientes sugeriram que a biclonalidade pode diminuir durante o curso da doença. **Conclusão:** O caso relatado demonstra a importância de exames laboratoriais como a IMF para o diagnóstico correto e ágil da LLC-B. Além disso, esse exame é de grande importância para a avaliação prognóstica dos pacientes e para auxiliar na definição da conduta clínica adequada.

523. PAPULOSE LINFOMATOIDE EM USO DE BRENTUXIMAB

Araújo CBS[a], Ramos CC[a], Ferreira LL[a], Barbosa PA[a], Silva FA[a], Santos GBFD[a], Duarte TCA[a], Xavier FD[a,b], Ferreira FSB[a,b]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Centro de Oncologia, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Relatar caso de paciente com diagnóstico de Papulose Linfomatoide em uso de Brentuximab. **Material e métodos:** Anamnese, consulta ao arquivo médico do paciente e revisão bibliográfica. **Resultados:** Paciente TPCO, 21 anos, sexo feminino, com retardo mental leve e antecedente de eczema atópico desde os oito anos de idade. Há 4

anos, foi diagnosticada com linfoma de Hodgkin esclerose nodular, estadiamento IIIA, tratada com ABVD seis ciclos, em remissão completa. Quatro meses após o término da quimioterapia, iniciou quadro de lesões papulonodulares eritematovioláceas ulcerativas em membros superiores, face, dorso, tórax e membros inferiores. Biópsia cutânea demonstrou a presença de linfoma T cutâneo CD30+- compatível com Papulose Linfomatoide. Apresentou progressão de doença mesmo com o uso de metotrexato IM e prednisona utilizada por 1 (um) ano. Também não respondeu a PUVA. Atingiu doença estável com gencitabina semanal, porém houve progressão das lesões cutâneas após 4 semanas da interrupção deste quimioterápico. Diante da refratariedade, foi iniciado tratamento com Brentuximab 1,8 mg/kg a cada três semanas, atingindo remissão completa após 3 ciclos de tratamento. **Discussão:** Papulose Linfomatoide é uma doença linfoproliferativa CD30+. A sua associação com outros linfomas é bem descrita, em especial, com o linfoma de Hodgkin. Existem diversas modalidades terapêuticas com respostas variáveis: Metotrexato, Interferon gama, gencitabina, PUVA terapia, corticoterapia, entre outros. Essa paciente foi refratária a três linhas de tratamento, com acometimento cutâneo difuso. O uso do Brentuximabe, um anticorpo anti CD30, induziu remissão completa com apenas três ciclos. Determinar o número de ciclos e eventual necessidade de manutenção do tratamento são os maiores desafios no acompanhamento desse caso. **Conclusão:** Brentuximabe surge como uma opção para pacientes com Papulose Linfomatoide, em especial para os refratários às linhas anteriores e sintomáticos. Novos estudos que avaliem a sobrevida livre de doença, efeitos colaterais, esquema posológico e possibilidade de manutenção são necessários.

524. LINFOMA PRIMÁRIO CUTÂNEO DE CÉLULAS-T PERIFÉRICO CD4+/CD8- E RESPOSTA À FLUDARABINA

Baldissera R[a], Mazotti F[a], Nielson JO[a], Grassato AR[a], Cardoso RB[b], Gigek TCO[b], Messias MBBF[a], Pellucio DCM[b]

[a] *Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil*
[b] *Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil*

Objetivo: O presente relato descreve a resposta ao medicamento Fludarabina em um subtipo raro de linfoma T, um linfoma primário cutâneo de Células-T Periférico CD4+/CD8- de envolvimento cutâneo extenso e atípico. Os linfomas cutâneos representam um conjunto raro heterogêneo de patologias de difícil diagnóstico, classificação da Organização Mundial de Saúde (WHO) e tratamento. Frequentemente, são associados a respostas frustras e efêmeras à quimioterapia, com curtos períodos de remissão e frequentes recidivas. **Relato:** Paciente masculino, 58 anos, procurou atendimento dermatológico devido a placas e nodulações de 5 cm disseminadas por todo corpo, concentrando-se em tórax, abdome e membros superiores. Estas caracterizavam-se por coloração eritemato--arroxeadas, endurecidas, dolorosas à palpação e com diminuição da sensibilidade térmica e tátil. Exame físico geral sem alterações. Exames bioquímicos, hemograma e pesquisa de BAAR apresentaram-se sem alterações. Ausência de comorbidades. A biópsia das lesões mostraram pele ortoceratótica e epiderme com discreta acantose. Na derme superficial e profunda, havia infiltrado difuso denso de células linfoides médias, com núcleos pleomórficos e hipercromáticos, e algumas células grandes isoladas. Imuno-histoquímica realizada evidenciou Linfoma de Células-T Periférico (CD4+/CD8- (CD2+, CD20-, CD4+, CD5+, CD7+, CD8-, Ki67+ 80%). Exames complementares para identificação de acometimento sistêmico do linfoma foram negativos. Iniciado tratamento com protocolo CHOEP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, etoposídeo e prednisona). Inicialmente, houve resposta parcial, porém a doença progrediu ao final do tratamento, com piora e aumento sistêmico das lesões de pele, sendo administrado Fludarabina 25 mg/m^2 por 5 dias. Após o segundo ciclo, houve remissão completa das lesões. Não houve intercorrências associadas à Fludarabina. Atualmente, paciente está no quinto ciclo quimioterápico e mantendo a resposta obtida. **Discussão e conclusões**: Os linfomas T cutâneos CD4+/CD8- não classificados em outra parte, segundo a classificação OMS (2008) apresentam-se como doença localizada habitualmente com lesão cutânea única. Esse caso mostrou envolvimento cutâneo extenso e profundo da pele, mas sem nenhum acometimento sistêmico e com resposta insatisfatória à quimioterapia sistêmica, o que tornou difícil o seu enquadramento de classificação de acordo com parâmetros clínicos, histopatológicos e imunofenotípicos. Demonstramos aqui remissão completa das lesões cutâneas em resposta ao uso de Fludarabina, tornando esta droga uma opção de tratamento em doenças de comportamento agressivo como os linfomas T cutâneos CD4+/CD8-.

525. ACOMETIMENTO CUTÂNEO EXTENSO EM LEUCEMIA PROLINFOCÍTICA-T

Baldissera R[a], Mazotti F[a], Nielson JO[a], Grassato AR[a], Cardoso RB[b], Gigek TCO[b], Messias MBBF[a], Pellucio DCM[b]

[a] *Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil*
[b] *Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil*

Objetivo: Descrever o caso de um paciente masculino de 62 anos, portador de Leucemia Prolinfocítica T de comportamento clínico extremamente agressivo e envolvimento maciço e disseminado de pele. **Relato de caso:** Paciente procurou atendimento médico devido a fraqueza e lesões pruriginosas disseminadas pelo corpo. Negava outras comorbidades. No exame físico, apresentava lesões eritemato-vesico-bolhosas, pústulas e crostas melicéricas com exsudato disseminadas na face e couro cabeludo, tórax e membros superiores. Apresentava linfadenomegalia submentoniana e inguinal. Ausculta cardíaca e pulmonar sem alterações. Presença de esplenomegalia a 5 cm do rebordo costal esquerdo. Exames complementares solicitados demonstraram leucocitose importante de 85.000/mm^3 com predomínio absoluto de linfócitos (70%), 2% de linfócitos atípicos (células de tamanho grande, cromatina pouco frouxa, nucléolos, citoplasma escasso e basofílico e presença de restos celulares). Hemoglobina e plaquetas normais. Sorologias, ácido úrico, DHL, cálcio, transaminases, eletroforese de proteínas, B2-microglobulina sem alterações. Biópsia em lesões de pele mostrou infiltrado linfoide atípico superficial. No mesmo dia, iniciado antibioticoterapia com oxacilina devido à infecção secundária. O aspirado de medula óssea evidenciou infiltração medular por neoplasia linfoproliferativa crônica. Imunofenotipagem demonstrou expansão de população de linfócitos T (CD3+/CD7+/CD5+), *helper* (CD4+/TCR alfa-beta+) e expressão heterogênea do antígeno CD2, compatível com neoplasia de células T periféricas CD4+/CD8-, levando ao diagnóstico de Leucemia Prolinfocítica-T. Em dois dias, as lesões de pele se intensificaram associadas a edema local. A leucometria aumentou para 159.000/mm^3. Iniciada quimioterapia com o protocolo FCM (Fludarabina, Ciclofosfamida e Mitoxantrone), apresentando melhora parcial das lesões e da leucometria. Devido a picos febris e infecção tegumentar secundária, foi introduzida Vancomicina e Cefepime, levando o paciente a apresentar piora do padrão respiratório e renal, confusão e agitação mental, edema periférico e taquidispneia, necessitando de IOT, evoluindo assim com anúria, anasarca, perfusão periférica diminuída e múltiplas lesões papulopustulares com sangramento ativo, atingindo tronco, face e membros inferiores e superiores. **Discussão e conclusão:** A importância da descrição desse caso está relacionada à extrema agressividade clínica e infiltração disseminada de pele por neoplasia rara de linfócitos T. A leucemia prolinfocítica T representa 2% das leucemias linfoides maduras e acomete sangue periférico, medula óssea, linfonodos, fígado, baço e pele. As células tumorais são de origem pós-tímicas. O curso clínico é muito agressivo e com resposta insatisfatória à quimioterapia convencional e, apesar das medidas para manutenção de débito cardiovascular e hemodiálise, paciente desse caso evoluiu com piora gradativa do estado geral e óbito.

526. MIRNAS SENESCENCE MARKERS FOR PROGNOSTIC EVALUATION IN PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOID LEUKEMIA

Longatti SC[a], Mascarenhas CDC[a], Andrade RV[a], Neto JVP[b], Nonino A[b], Pogue RE[a], Melo GF[a], Vilaça KHC[a]

[a] *Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brazil*
[b] *Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, DF, Brazil*

Aging is a complex and multifaceted process that includes physiological, molecular, and genetic changes that lead to functional decline of tissues and organs. In this context, chronic lymphocytic leukemia (CLL) is considered as a disease of the elderly. This is a clonal lymphoid disease characterized by B cell infiltration into the bone marrow (BM), peripheral blood, and lymph nodes. CLL shows high levels of anti-apoptotic proteins and low levels of pro-apoptotic proteins, as well as exaggerated increase of the population of mature B lymphocytes. In addition to changes in protein levels, dysregulation of microRNAs (miRNAs) have been associated with CLL, suggesting an important role in carcinogenesis. Several miRNAs are involved in the regulation pathways related to cell senescence and have effects on cell cycle progression, suggesting that miRNAs can be considered a biomarker in the senescence process. The aim of the study

was to evaluate the expression of the miRNAs miR-1248, miR-181a, and miR-151a-3p by qPCR in elderly patients with CLL compared to a group without CLL and others neoplasis with the same age, as well as to establish relations between the expressions found and the clinical characteristics of patients. After collection of peripheral blood, miRNAs were isolated from the mononuclear cell and real time PCR was used to evaluate the differential expression between groups. The CLL patients who have non-mutated gene of immunoglobulin in the heavy chain (IgVH), which is associated with a poor prognosis, showed significantly decreased expression in mir-181a. However, there was no significant difference in the expression of miR-1248 and miR151a-3p between groups. There was no difference in the expression of miRNAs in the groups with respect to age and sex. Regarding the Binet staging system, significant differences were observed in the expression of miR-1248 in elderly patients with stage B and C Binet compared to the expression of the group of elderly without LLC. Similarly, it was possible to notice a significant difference in the expression of miR-151a-3p in the elderly with CLL in stage B compared to the group of older people without the disease. However, there was no significant difference in miR-181a expression levels in the elderly group with CLL stage A, B, and C Binet. Overall, from this analysis, it can be inferred that miRNAs, miR-1248, and miR-151a-3p may be up regulated in accordance with the severity of disease. It is possible to suggest that these miRNAs can act as likely regulators in aging. However, future studies maybe contribute to clarify the role of miRNA regulation mechanisms in the senescence process, and to discuss how best to use them as diagnostic and prognostic tools for age-related diseases such as CLL.

527. LEUCEMIA DE CÉLULAS PILOSAS: RELATO DE CASO

Mattos BDPG, Xavier JTL, Barros ATL, Maia LG, Carvalho GM, Souza SGB

Hospital Getúlio Vargas, Recife, PE, Brasil

Introdução: A leucemia de células pilosas (LCP) é uma doença linfoproliferativa crônica rara, representando aproximadamente 2% de todas as leucemias e menos de 1% das neoplasias linfoides. Caracteriza-se pelo acúmulo de células B com citoplasma abundante e projeções citoplasmáticas na medula óssea, sangue periférico e baço. **Materiais e métodos:** Relato de caso proveniente da enfermaria de clínica médica do Hospital Getúlio Vargas – Recife, no ano de 2015. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 48 anos, pardo, natural e procedente da zona rural de Bom Jardim (PE), agricultor, foi admitido neste serviço com queixas de dor abdominal difusa, astenia e empachamento pós-prandial há 6 meses da admissão hospitalar. Negava comorbidades prévias. No exame físico, apresentava-se hipocorado e, à palpação abdominal, identificado baço palpável em FIE com bordos ultrapassando linha média. Em seus exames laboratoriais admissionais, destacava-se uma pacitopenia: hemoglobina 8.1; leucócitos totais 2.200 e diferencial com 69% de linfócitos, 28% de segmentados e 4% de monócitos; plaquetometria 69.000. Sem outras alterações laboratoriais significativas. Realizado mielograma por punção esternal evidenciando uma medula óssea hipocelular infiltrada por 28% de células linfoides anômalas superponíveis a tricoleucócitos e hipoplasia megacariocítica com plaquetogênese diminuída. Painel diagnóstico imunofenotípico foi positivo para os antígenos CD11C, CD123, CD25 e CD103, compatíveis com o diagnóstico. O paciente foi encaminhado para o serviço de hematologia do Hospital das Clínicas de Pernambuco, onde realizou tratamento com cladribina no regime de sete dias contínuos. **Discussão:** A leucemia de células pilosas ou tricoleucemia é uma doença linfoproliferativa crônica indolente de células B maduras, caracterizada clinicamente por esplenomegalia e pancitopenia. A esplenomegalia maciça é um achado comum, como descrito. As complicações decorrem principalmente das citopenias, sendo a astenia, letargia, hemorragias e predisposição às infecções variáveis de acordo com a gravidade do caso. O diagnóstico geralmente é feito por biópsia de medula óssea e aspirado com imunofenotipagem por citometria de fluxo. As células tumorais expressam marcadores de células B, como o CD19, CD22, CD20 e a coexpressão de marcadores positivos como CD25, CD11c, CD103 e negativos para CD10, CD5 e CD23. Muitos pacientes são assintomáticos e podem ser acompanhados por meses ou anos antes de realizar qualquer tratamento. Quando indicado tratar, o análago da purina cladribina substituiu a esplenectomia e uso de interferon como agente de escolha inicial, apresentando alta taxa de remissão com uso desse fármaco. **Conclusão:** Embora a leucemia de células pilosas seja uma patologia rara, deve ser lembrada no diagnóstico diferencial de desordens hematológicas, principalmente associada à esplenomegalia. Como corroborado por literatura médica, o paciente relatado nesse caso apresentou boa resposta clínica e laboratorial após tratamento com a cladribina.

528. TRICOLEUCEMIA. UM CASO DE DIFÍCIL MANEJO TERAPÊUTICO

Sera GP, Takao GM, Cliquet MG

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

Introdução: A tricoleucemia (TL) é uma doença linfoproliferativa de células B que representa cerca de 2% das neoplasias linfoides. As células leucêmicas apresentam projeções citoplasmáticas típicas semelhantes a pelos, originando o nome da doença. A TL deve ser classificada na forma clássica ou variante, que, embora tenham semelhanças, tais como infiltração linfocitária maligna na medula óssea e no sangue periférico, esplenomegalia e linfócitos B com imunofenotipagem-IF similar, possuem algumas diferenças significativas. A TL variante geralmente é diagnosticada em homens acima dos 50 anos com manifestações de esplenomegalia, com infiltração da polpa vermelha, linfocitose e citopenias, normalmente sem monocitopenia. Nesses pacientes, não há dificuldades na aspiração medular, fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) negativa e IF caracterizada por CD19+, CD20+, CD22+, CD25-, CD11c+, DBA44+ e FMC7+. O tratamento da forma clássica inclui fármacos como interferonα, cladribina e pentostatina. A esplenectomia pode ser indicada em casos de pacientes muito sintomáticos ou com severas citopenias. Pacientes diagnosticados com a forma variante geralmente apresentam quadro clínico agressivo e menor sobrevida. O tratamento tipicamente utilizado na forma clássica tem pouca ou nenhuma efetividade na forma variante. **Objetivo:** O estudo tem como objetivo relatar um caso de TL de difícil manejo terapêutico. **Materiais e métodos:** Os dados foram obtidos através da análise do prontuário da paciente. A revisão literária foi feita principalmente a partir da base de dados "PubMed". **Relato de caso:** Em agosto/2013, paciente de 33 anos, sexo feminino, apresentou-se com queixa de astenia, febre vespertina diária acompanhada de sudorese, além de emagrecimento de 8 kg há 2 meses. Paciente com sorologias normais e sem comorbidades No exame físico, foi evidenciado palidez cutaneomucosa e hepatoesplenomegalia. O hemograma mostrou Hb = 5,5 g/dL, leucócitos = 47.000/mm^3 e plaquetas = 95.000/mm^3. Como a punção aspirativa foi seca, foi realizada biópsia de medula óssea e obteve-se a seguinte imunofenotipagem Bcl-2+, CD10-, CD19+, CD20+, DBA44+, lambda+, FMC7+. Prescrito cladribina em dez/2013, mas sem resposta, mantendo febre, bicitopenia e fortes dores abdominais. Em fev/2014, foi realizada, sem intercorrências, esplenectomia eletiva para controle de dor abdominal e sequestro de células sanguineas Após 2 meses, apresentou poliartralgia, *rash* cutâneo malar e pneumonia, só melhorando com antifúngico. Além da clínica, apresentava citopenias e linfocitose, sendo considerada com atividade da doença e tratada com Rituximabe e Fludarabina por 6 ciclos mensais até mar/2015. Apresentou normalização do hemograma e ficou assintomática. Voltou a piorar, apresentando novamente dores articulares e hemogramas com citopenias. Em abril/2015, foi iniciado tratamento com Interferon associado a Granulokine®. Na última consulta em jun/2016, mantinha dores articulares, mas hemograma satisfatório, sem anemia, neutrófilos em nível normal e cerca de 120.000 plaquetas/mm^3. **Conclusão:** Procuramos mostrar alternativas terapêuticas para pacientes com Tricoleucemia refratários aos análogos da purina. Evidenciou-se a dificuldade no diagnóstico e a difícil classificação em forma variante ou clássica. A paciente cujo caso relatamos provavelmente precisará de novas alternativas de tratamento.

529. SUPENSÃO PRÉ-TRANSPLANTE DE IBRUTINIB EM PACIENTE COM LLC 17P: RELATO DE CASO DE RECIDIVA SISTÊMICA PRECOCE PRÉ-TCTH ALOGÊNICO

Arabi AYM[a], Carrijo TB[a], Lima BAO[a], Silva JLM[a], Silva FA[a], Defavari DG[a], Ferreira LL[a], Fernandes GDS[b], Ferreira FSB[a,b]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Centro de Oncologia, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Relatar recidiva sistêmica de LLC com deleção 17p, 10 dias após suspensão de Ibrutinib para submissão a um TCTH alogênico. **Materiais e métodos:** História clínica, avaliação de prontuário e revisão bibliográfi-

ca. **Resultados:** Paciente de 54 anos, sexo masculino, com histórico de Linfoma Não Hodgkin de pequenas células em linfonodos mesentéricos em 2004, tratado em outro serviço. Em 2013, foi diagnosticada Leucemia Linfoide Crônica 17p (FISH), Binet A. Permaneceu assintomático por 2 anos, quando evoluiu com linfonodomegalia axilar esquerda, biópsia confirmou LLC em fase acelerada. Iniciado tratamento com Ibrutinib, apresentando remissão aos exames de imagem e em imunofenotipagem de sangue periférico. Como consolidação, foi encaminhado à TCTH alogênico não aparentado. Houve descontinuidade do Ibrutinib pré-TCTH. No 10º dia após a interrupção, evoluiu com recidiva da adenomegalia axilar esquerda e abdominais, estas não presentes no início do tratamento, com captação elevada ao PET (SUV: 8), culminando em suspensão do transplante e retorno imediato do Ibrutinib. Após a reintrodução, houve rápida remissão das linfondomegalias, com PET TC e imunofenotipagem de sangue periférico negativos novamente, sendo encaminhado para TCTH. O Ibrutinib foi suspenso no dia anterior ao início do condicionamento de intensidade reduzida. O paciente apresentou enxertia neutrofílica e plaquetária no D+10, encontra-se no D+ 20, sem intercorrências no momento. **Discussão:** A LLC com deleção do 17p apresenta prognóstico reservado, cuja única terapia curativa é o transplante alogênico. A LLC17p, sabidamente, apresenta baixas taxas de resposta a Fludarabina. O uso do Ibrutinib, inibidor de BTK, foi a terapia de escolha neste caso. A evolução favorável do paciente, com rápida regressão linfonodal e negativação da imunofenotipagem de sangue periférico, fez com que a equipe de transplante orientasse a suspensão da medicação 15 dias antes do início do condicionamento. Porém, a recidiva precoce e sistêmica demonstrou que a melhor conduta seria a não suspensão. O paciente não apresentou toxicidades e o transplante transcorreu sem intercorrências até o momento. Após revisão da literatura, não se encontrou nenhuma recomendação formal de suspensão de Ibrutinib pré-TCTH. **Conclusão:** Diante da ausência de recomendações formais e da agressividade da LLC del 17p, atualmente, no nosso serviço, não realizamos a suspensão do Ibrutinib antes do TCTH. A continuidade desta droga no pós-TCTH, suas toxicidades e melhora das curvas de sobrevida livre de doença e global com o uso do Ibrutinib, pré- e pós-TCTH, são assuntos em aberto. O nosso relato de caso demonstra uma das variáveis a serem definidas.

530. VALIDAÇÃO DA TÉCNICA DE FISH MULTIPROBE PARA PESQUISA DE ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS NA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Marques FK[a], Ribeiro RS[b], Fonseca VD[b], Mateo ECC[a], Ferreira ACS[a]

[a] *Pesquisa e Desenvolvimento, Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil*
[b] *Citogenética, Instituto Hermes Pardini, Belo Horizonte, MG, Brasil*

A leucemia linfocítica crônica é uma doença clonal da medula óssea resultante da proliferação anormal de células linfoides maduras, que se acumulam na medula óssea e no sangue periférico. O estudo citogenético tem um papel importante no auxílio diagnóstico e prognóstico da LLC. Essa leucemia é difícil de ser estudada por citogenética convencional devido à pobre proliferação das células alteradas em cultura e à baixa resposta aos mitógenos utilizados para estimular a divisão celular. A técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) permitiu um aumento na identificação das alterações cromossômicas relacionadas a essa leucemia. Isso ocorreu devido à possibilidade de a pesquisa ser realizada em células que não estão em divisão, ou seja, a análise não depende da presença de células em metáfase. As principais alterações cromossômicas observadas na LLC são as deleções em 13q14, 11q22-q23, 17p13, 6q21, trissomia do cromossomo 12 e rearranjos em 14q32. Há alguns painéis de sonda disponíveis comercialmente para pesquisa dessas alterações. Embora o desempenho das sondas de FISH seja avaliado pelo fabricante antes de sua comercialização, cada laboratório deve validar o ensaio antes de sua implementação. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi validar o ensaio FISH multiprobe para pesquisa de alterações cromossômicas na LLC. Foi usado o painel multiprobe fabricado pela Cytocell, que permite a pesquisa de oito alterações cromossômicas em uma única lâmina. Para estabelecer os valores de referência para cada pesquisa, foi estimada a taxa de células falso-positivas a partir de seis amostras de medula óssea e seis amostras de sangue periférico com cariótipo normal. As análises foram realizadas por dois analistas em 200 núcleos interfásicos. O valor de referência para cada sonda foi calculado usando a função Beta inversa do Microsoft Excel®. Também foram analisadas duas amostras de pacientes com LLC. Os valores de referência para medula óssea foram: deleção em 6q (MYB) < 4%, trissomia cromossomo 12 < 4%, deleção em 11q (ATM) < 4%, translocação IGH/BCL2 < 1,5%, rearranjo em 14q32 (IGH) < 5,5%, deleção em 17p (TP53) < 4,5%, translocação CCND1/IGH < 1,5% e deleção em 13q14.3 < 2,5%. Os valores de referência para sangue periférico foram: deleção em 6q (MYB) < 4%, trissomia cromossomo 12 < 5,5%, deleção em 11q (ATM) < 2,5%, Translocação IGH/BCL2 < 1,5%, rearranjo em 14q32 (IGH) < 3,5%, deleção em 17p (TP53) < 4%, translocação CCND1/IGH < 1,5% e deleção em 13q14.3 < 2,5%. A trissomia do cromossomo 12 foi detectada em 138 das 200 células analisadas em amostra de sangue periférico de um paciente com LLC. Essa alteração foi previamente detectada pelo cariótipo com bandas G. Em uma amostra de outro paciente com LLC, foi detectada a deleção em 13q14.3 em 144 das 200 células analisadas, mas, nesse caso, o cariótipo não foi realizado devido à ausência de células em metáfase. Em ambos os casos, os resultados foram confirmados em hibridizações à parte apenas com as sondas específicas para as duas alterações detectadas com FISH multiprobe. O painel FISH multiprobe para detecção de alterações cromossômicas na LLC foi implementado em nossa instituição. Trata-se de uma técnica rápida e de fácil execução, com boa reprodutibilidade e alta qualidade dos sinais de sonda em diferentes hibridizações.

531. PREVENÇÃO E MANEJO DA NEUTROPENIA ASSOCIADA AO USO DE OBINUTUZUMABE MAIS CLORAMBUCIL NOS PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC) E COMORBIDADES: UMA PROPOSTA BRASILEIRA

Barreto WG[a], Decario C[b], Pizzamiglio ARB[b], Fogliatto LM[c,d]

[a] *Casa de Saúde Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., Brasil*
[c] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil*
[d] *Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil*

Introdução: LLC é uma doença hematológica maligna de linfócitos B que acomete principalmente idosos com idade média no diagnóstico de 72 anos. Por essa razão, pacientes com LLC costumam apresentar múltiplas comorbidades e não toleram terapias agressivas por sua alta toxicidade. A adição de rituximabe ao clorambucil (R-Clb) mostrou ser um tratamento razoável para pacientes com LLC e comorbidades, mas a ausência de estudos fase III tornavam a sua indicação controversa. Recentemente, o estudo CLL11 feito nesta população demonstrou que a combinação de obinutuzumabe (OBN) mais clorambucil (Clb) (G-Clb) resultou em eficácia superior ao R-Clb, prolongando a SLP de doença e induzindo taxas superiores de doença residual mínima negativa. Os eventos adversos foram mais frequentes no braço G-Clb, como as reações relacionadas à infusão, neutropenia (NTN) e trombocitopenia. Esta revisão destaca importantes considerações sobre a prevenção e o manejo da NTN associada ao tratamento G-Clb. Alguns conceitos sobre a pré-medicação, modificação e atraso da dose e monitoramento de pacientes são discutidos. **Métodos:** As considerações sobre prevenção e manejo da NTN foram baseadas na literatura científica, protocolo dos estudos CLL11 e GREEN e na experiência dos centros de pesquisa brasileiros participantes do estudo GREEN. A decisão de modificação ou atraso da dose para pacientes com NTN foi baseada na escala de toxicidade hematológica para eventos adversos (v.4) do NCI. **Resultados:** A avaliação do potencial de toxicidade induzida pelo tratamento em pacientes com LLC avançada pode ser de difícil manejo, especialmente em casos de falência medular progressiva devido à própria LLC. Por outro lado, NTN de qualquer grau decorrente da LLC antes do tratamento não contraindica o seu início nem deverá ser considerada evento durante a terapia. O fator estimulador de colônias de granulócitos deve ser administrado de acordo com os *guidelines* para reversão da NTN devido ao tratamento, assim como a profilaxia antibacteriana, a critério médico. Em casos de NTN grau ≤ 2 induzida por citoxicidade à terapia, não há indicação para redução/atraso da dose. Nos pacientes com NTN grau ≥ 3, autoriza-se o atraso no uso de G-Clb por no máximo 4 semanas, até recuperação da toxicidade para grau ≤ 2. Nesse caso, o tratamento pode ser reiniciado com 75% da dose inicial de Clb, associado ao OBN na dose fixa de 1.000 mg. Caso ocorra o 2º episódio de NTN grau ≥ 3, segue-se o mesmo protocolo e, após reversão da NTN para grau ≤ 2, administrar 50% da dose inicial do Clb, mantendo a dose fixa de OBN. Uma vez reduzida a dose do Clb, não é recomendado que a mesma seja aumentada nos ciclos subsequentes. No 3ºepisódio de NTN grau ≥ 3, o Clb deve ser descontinuado, e a dose completa do OBN poderá ser mantida a critério mé-

dico, desde que a toxicidade hematológica tenha sido recuperada para grau ≤ 2. Pacientes que apresentam NTN devem ser monitorados cuidadosamente com exames laboratoriais regulares até sua resolução. Qualquer sinal de infecção concomitante deve ser tratado adequadamente. **Conclusão:** As recomendações apresentadas sobre o manejo da NTN visam proporcionar o benefício máximo da terapia com a combinação G-Clb, oferencendo o menor risco. Nos casos de NTN, é necessária a modificação da dose apenas do Clb, sendo a dose do OBN fixa.

532. DESCRIÇÃO DA SÍNDROME DE RICHTER NA COORTE DE PACIENTES PORTADORES DE LLC NA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE SÃO PAULO

Negreiros ES, Pinho IC, Serafim KS, Silva GF, Rodrigues MA, Fisher T, Fortier SC, Rocha TMBS, Chiattone CS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever a ocorrência de Síndrome de Richter (SR) nos pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) em acompanhamento na Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (ISCMS), assim como a mediana de tempo entre o diagnóstico da LLC e SR, e descrever as características epidemiológicas dos pacientes (sexo, idade e histologia). **Material e métodos:** Estudo retrospectivo de coorte sequencial dos pacientes em acompanhamento no ambulatório de LLC da Santa Casa. Realizada revisão de dados clínico-laboratoriais e histopatológicos contidos em prontuário médico e sistema eletrônico. **Resultados:** Dos duzentos e noventa e dois pacientes com LLC registrados no ambulatório de LLC, treze (4,45%) tiveram SR, e dois foram excluídos devido à falta de dados no prontuário. Sete eram mulheres (53,84%) e cinco, homens (46,15%). A mediana de idade foi de sessenta e seis anos (do diagnóstico da SR), e a mediana de tempo entre a LLC e o desenvolvimento da SR foi de dezenove meses (variando entre 1 mês e 9,25 meses). Todos os pacientes transformaram para Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB). **Discussão:** Os resultados da coorte Santa Casa (4,15%) foram semelhantes aos estudos de literatura que descrevem SR, variando de 3-15%. A mediana de idade foi de sessenta e seis anos e da literatura, 65 anos. Nessa coorte, houve maior prevalência de mulheres, enquanto a literatura descreve maior transformação em homens, porém, neste estudo, houve pouca diferença entre homens e mulheres (46,15% x 53,84%). Todos os pacientes desenvolveram o subtipo (LDGCB). Há descrição de outros subtipos mais raros de transformação: Leucemia de Células Pilosas, Linfoma de Burkitt, Linfoma de células T de alto grau, Leucemia Linfoblástica Aguda e Linfoma de Hodgkin. Talvez não observados aqui devido à pequena amostra de pacientes. Os regimes terapêuticos mais utilizados são a combinação CHOP/R-CHOP (Rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona). Devido à natureza agressiva da SR, o transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma estratégia de consolidação em doença sensível à quimioterapia e paciente fisicamente apto. **Conclusão:** Observou-se que as características epidemiológicas encontradas neste estudo foram semelhantes às da literatura, em que pequena parcela dos pacientes com LLC evoluem com SR, sendo o (LDGCB) o subtipo predominante. A principal limitação do estudo é sua natureza retrospectiva e o pequeno número de casos da coorte.

533. NEOPLASIA SÓLIDA SINCRÔNICA EM PACIENTES COM LLC EM ACOMPANHAMENTO NA IRMANDADE SANTA CASA MISERICORDIA DE SÃO PAULO (ISCMSP)

Serafim KS, Silva GF, Rodrigues MA, Negreiros ES, Franco BT, Fisher T, Fortier SC, Rocha TMBS, Chiattone CS

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever a frequência de tumores sólidos em pacientes com LLC em acompanhamento na Santa Casa de São Paulo. **Materiais e métodos**: Coleta retrospectiva de dados de pacientes com diagnóstico de LLC e que, ao longo de seu acompanhamento clínico, tiveram o diagnóstico confirmado com biópsia de outra neoplasia sincrônica. Essas informações foram coletadas após uma revisão de dados clínicos e histopatológicos contidos no prontuário médico de cada paciente. **Resultados**: Foram avaliados duzentos e noventa e dois pacientes com diagnósticos de LLC. Dentre eles, vinte e dois pacientes (7,5%) apresentaram confirmação histopatológica de tumor sincrônico, sendo excluídos oito pacientes (2,7%) por serem carcinoma de pele *in situ* e quatro (1,4%) que não possuem informação suficiente em prontuário. Dentre os dez pacientes (3,4%) incluídos no estudo, seis (60%) eram homens, seis (40%) mulheres, seis (60%) estavam em tratamento ou haviam tratado LLC. Houve uma prevalência maior de casos de carcinoma de próstata (20%), seguido de cólon (10%) e pulmonar (10%). A mediana de idade dos pacientes ao diagnóstico de outro câncer é de 64 anos. A mediana entre o diagnóstico da LLC e a neoplasia sólida foi de 3,3 anos. **Discussão:** A Leucemia Linfocítica Crônica (LLC) é a leucemia mais comum no mundo ocidental. Afeta indivíduos mais velhos, com uma sobrevida média de 12 anos. Cerca de um terço dos pacientes são apenas acompanhados clinicamente, sem que haja necessidade de tratamento quimioterápico. Os outros dois terços evoluem com necessidade de tratamento com o passar do tempo. Esses pacientes vivem com a doença por anos e são expostos a complicações como infecção, distúrbios autoimunes e ocorrência de outro tumor concomitante. A presença de tumor sincrônico em pacientes com LLC tem uma incidência aumentada, quando comparada com o resto da população. Dentre as teorias para tal fato, estão a predisposição genética, fatores de risco comuns, desregulação imune induzida pela LLC e o tratamento quimioterápico. Apesar de variável, a taxa de segunda neoplasia varia em cerca de 10 a 15% dos pacientes portadores de LLC, muito acima do encontrado nesta amostra. **Conclusão:** Em relação à literatura, esta coorte apresentou incidência muito reduzida de tumores sólidos sincrônicos a LLC, possivelmente por se tratar de pequena amostra e ter perda de dados não coletados no prontuário no *follow-up* desses doentes.

534. DOENÇA DE CASTLEMAN MULTICÊNTRICA (DCM) ASSOCIADA AO VÍRUS HIV TRATADA COM TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV), RITUXIMABE E GANCICLOVIR: RELATO DE CASO

Correia CWB[a], Albuquerque CFAB[a], Brandão RA[a], Correia MCB[a], Aroucha AQMS[b], Basto AO[a], Sales ACR[a], Araújo PSR[a], Costa MFH[a]

[a] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

[b] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*

Objetivo: Descrever um caso clínico de um paciente com Doença de Castleman multicêntrica (DCM) e HIV tratado com TARV, rituximabe e ganciclovir. **Material e métodos:** Este trabalho se propõe a descrever um caso clínico de paciente com DCM e HIV tratado com TARV, rituximabe e ganciclovir no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. Paciente, sexo masculino, negro, 41a, diagnosticado com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA) desde março de 2015 e acompanhado pelo Serviço de Infectologia no Hospital das Clínicas (HC) de Recife, Pernambuco. O paciente possuía antecedente patológico de tuberculose ganglionar, Sarcoma de Kaposi e fazia uso do seguinte esquema de TARV: TDF+3TC+Kaletra. Com 10 meses de diagnóstico de HIV, foi internado para investigação de linfonodomegalia generalizada, febre, edema de membros inferiores e dispneia. Foram realizadas investigações para tromboembolismo pulmonar (TEP) e quadro infeccioso. A pesquisa para TEP foi negativa, antibioticoterapia foi iniciada, bem como realizadas tomografias cujos achados foram de linfonodos cervicais, mediastinais, retroperitoneais e hepatoesplenomegalia. Biópsia excisional de linfonodo realizada com o seguinte achado: proliferação plasmocítica policlonal, + focal para HHV8 nas células da zona do manto; imuno-histoquímica com o seguinte padrão: CD20+; CD3+; CD10+; Ki67+ moderadamente; CD138+; kappa +; lambda+ e HHV8 + em células da zona do manto. Outros exames realizados apresentavam: gamopatia policlonal, provas de função hepática e renal normais, hemograma com Hb 8,3 g/dL, leucócitos 3.900, segmentados 454 e plaquetas 229.000. Foi iniciado o tratamento com o seguinte esquema: rituximabe 375 mg/m^2/semana a cada 4 semanas + ganciclovir 375 mg 12/12 h na primeira semana e, após, 375 mg por semana por mais 4 semanas. O paciente evoluiu bem clinicamente e fez uso de GCSF para neutropenia. As tomografias pós-tratamento foram repetidas e evidenciaram redução dos linfonodos cervicais, axilares e abdominais. Paciente segue em acompanhamento clínico nos ambulatórios de hematologia e infectologia do HC – Pernambuco. **Discussão:** A doença de Castleman multicêntrica associada ao HIV é uma desordem linfoproliferativa rara e com prognóstico reservado, com mortalidade em torno de 75% e sobrevida média

de 10 meses. Há na literatura vários artigos que relatam diferentes terapias com diferentes resultados, tornando-se difícil definir real eficácia. Há descritos casos com tratamento isolado com TARV, com etoposídeo oral, quimioterapia combinada (CHOP), uso de rituximabe, ganciclovir, talidomida. O uso de rituximabe traz um benefício real a esses pacientes com respostas completas, tanto dos sintomas clínicos, laboratoriais e radiológicos. Há pequeno grau de toxicidade e há relatos de sobrevida global de 95% e sobrevida livre de doença em torno de 70%. Em adição ao rituximabe, o uso de terapia específica para o herpes vírus mostra diminuição de replicação viral, com abrandamento do quadro clínico. Esses dados corroboram para uso em conjunto da TARV com rituximabe e ganciclovir. **Conclusão:** Demonstra-se neste relato clínico um benefício da terapia combinada nesta doença rara, em que ainda não há um consenso sobre a melhor terapia e sua eficácia comprovada.

535. LEUCEMIA DE LINFÓCITOS T LARGE GRANULARES CD20 POSITIVO: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Ferreira AM, Lage LAC, Fonseca GHH, Okada LY, Pereira J

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever um caso de leucemia de linfócitos T large granulares (T-LGL) com imunofenótipo raro: expressão anômala de CD20. **Material e métodos:** Relato de caso e revisão da literatura. **Relato de caso:** Paciente masculino, 57 anos, previamente hígido, foi encaminhado ao serviço com história de doze anos de evolução de úlceras infectadas em membros inferiores, com uso frequente de antibioticoterapia, além de leucopenia e neutropenia observadas desde o início do quadro. Com exceção da presença de duas lesões ulceradas profundas, a maior com dimensões de 8x15 cm, o exame físico do paciente se mostrou relativamente inocente, apenas com uma hepatoesplenomegalia discreta e sem adenomegalias. A biópsia cutânea demonstrou hiperplasia pseudoepiteliomatosa da epiderme com presença de neutrófilos na epiderme e derme superficial. Os exames laboratoriais evidenciaram neutropenia persistente (neutrófilos entre 0,2 e 0,5 x 10^9 L), sem linfocitose (0,8 x 10^9 L), além de uma anemia com padrão de doença crônica e níveis plaquetários normais. A investigação inicial mostrou dosagens de vitamina B12 e ácido fólico normais, eletroforese de proteínas normal e sorologias negativas. Fator reumatoide e FAN foram reagentes. Exames tomográficos confirmaram a ausência de linfonodomegalias e a avaliação imunofenotípica de sangue periférico não detectou um aumento de linfócitos large granulares. Foi optado por avaliação medular para elucidação diagnóstica, tendo o mielograma mostrado uma parada de maturação da série granulocítica no estágio de promielócitos e mielócitos e 5% de linfócitos com morfologia large granular. O cariótipo encontrado foi normal (46, XY [20]) e a imunofenotipagem de medula óssea mostrou uma expansão de células T citotóxicas, cerca de 20%, com expressão de CD3+dim, CD4-, CD5+dim, CD8+, CD16-, CD56-, CD57+ e expressão anômala de CD20+. A pesquisa de clonalidade de células T por biologia molecular demonstrou população monoclonal para o gene gama do receptor de células T. Frente aos achados descritos, o diagnóstico final para o caso foi de uma leucemia de T-LGL manifestando-se com neutropenia e infecções crônicas recorrentes de úlceras cutâneas, sendo optado por tratamento imunossupressor com ciclosporina. **Discussão:** A leucemia de T-LGL corresponde a uma linfoproliferação crônica incomum, tipicamente apresentando-se com citopenias, infecções recorrentes, linfocitose e aumento da população de linfócitos T large granulares em sangue periférico, além de associação com doenças autoimunes em 40% dos casos. O caso relatado mostra alguns pontos atípicos, como o envolvimento cutâneo expressivo, a ausência de linfocitose em sangue periférico e a expressão imunofenotípica anômala do marcador CD20. Há 4 casos de leucemia de T-LGL CD20 positivo descritas na literatura, sendo todos os casos em paciente masculinos, com uma mediana de idade de 70 anos. Em apenas um deles havia linfocitose em sangue periférico e em nenhum deles uma doença autoimune associada foi indentificada, tal como no caso descrito. Tais características, portanto, podem corresponder a um espectro de manifestações associadas à presença do marcador CD20. O acometimento cutâneo, porém, não foi descrito em tais casos. A expressão anômala do marcador CD20 pode trazer implicações terapêuticas para estes casos, como a possibilidade do uso de Acs anti-CD20.

536. LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA (LLC) E SEGUNDA NEOPLASIA: RELATOS DE UM SERVIÇO BRASILEIRO E REVISÃO DA LITERATURA

Araujo CG, Sthel VM, Vicari P, Figueiredo VLP

Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: A LLC é a leucemia mais comum no mundo ocidental, caracterizada pela expansão clonal de linfócitos B maduros no sangue periférico, medula óssea, baço e linfonodos. Há consenso na literatura de que pacientes portadores de LLC podem desenvolver uma segunda neoplasia com uma incidência mais elevada do que controles saudáveis pareados por sexo e idade. Nosso objetivo é avaliar a prevalência de neoplasia nos portadores de LLC de nosso serviço e estabelecer paralelo com os dados da literatura. **Materiais e métodos:** Avaliados 41 prontuários de pacientes do Serviço de Hematologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, inscritos no Registro Brasileiro de Leucemia Linfocítica Crônica, diagnosticados de 01 de janeiro de 2004 a 01 de dezembro de 2015. **Resultados:** A incidência de outras neoplasias foi de 29,2 % (n = 12), e 2 pacientes apresentaram mais de dois tipos de câncer associados a LLC. Pacientes desenvolveram, antes ou após o diagnóstico de LLC, adenocarcinoma da próstata (n = 1), adenoma tubuloviloso de ceco (n = 1), carcinoma de células escamosas da pele (n = 4), um com curso invasivo, carcinomas de bexiga (n = 2) e de mama (n = 2), adenocarcinomas de esôfago (n = 1) e de tireoide (n = 3), sarcoma de Kaposi (n = 1), tumor de papila (n = 1). **Discussão:** A associação com o segundo tipo de câncer não é clara. Como possíveis mecanismos, autores propõem a imunodeficiência associada com a doença, exposição a substâncias cancerígenas comuns, como a luz solar e tabaco e o aumento da vigilância médica realizada em LLC em comparação com controles saudáveis. Um estudo utilizando dados do National Cancer Institute's (NCI) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) de 1973 a 1996 mostrou um aumento estatisticamente significativo de 20% no risco de segundas neoplasias em portadores de LLC. Molica refere um risco aumentado de 5,09 para o Sarcoma de Kaposi, melanoma maligno (3,18) carcinoma de laringe (1,72) e pulmão (1,66), além de maior risco relacionado ao sexo, como tumores de cérebro, particularmente glioblastoma em homens (1,91) e tumores de estômago e bexiga em mulheres (1,76 e 1,52, respectivamente). Os sobreviventes de neoplasias possuem, muitas vezes, risco aumentado de outros tumores malignos devido a fatores de risco compartilhados (aberrações genéticas) ou carcinogenicidade do tratamento para a neoplasia maligna (radioterapia ou agentes alquilantes). Como as taxas de sobrevivência para a maioria das doenças malignas estão aumentando, o número de pacientes com mais de uma malignidade aumentará também. Os pacientes com câncer também são submetidos a muitos exames extensivos que podem aumentar a chance de LLC ser detectado coincidentemente. **Conclusão:** Encontramos uma prevalência maior que a literatura, porém com uma amostra pequena de pacientes. Como causa de tal resultado, aventamos a possibilidade da nossa população ser mais idosa e ter fácil acesso à rotina de exames. Estudos epidemiológicos demonstram o risco de desenvover segundas neoplasias independentemente da terapia inicial. Em função da sobrevida prolongada desses pacientes, é importante estar alerta para a ocorrência de segundas neoplasias, especialmente quando surgem novos sinais e sintomas. Lesões cutâneas têm geralmente curso agressivo; portanto, prevenção é um aspecto importante nesses pacientes, e lesões pré-neoplásicas devem ser tratadas mais agressivamente.

537. LEGIONELOSE COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE TRICOLEUCEMIA: RELATO DE CASO

Leonel RB, Fernandes WD, Nicole FM, Pinheiro L, Loda RM, Jr JLA

Hospital Municipal Doutor Carmino Caricchio, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Tricoleucemia é uma leucemia de células B crônica rara que representa cerca de 2% das leucemias, caracterizada por um curso indolente que pode se manifestar com citopenias e esplenomegalia. O risco de infecção está aumentado por múltiplos fatores. Dentre eles, estão a depressão da imunidade humoral, a monocitopenia e as anormalidades da função monocitária. **Objetivo:** Relatar o caso de um paciente portador de tricoleucemia que iniciou quadro clínico com pneumonia por legionela. **Relato de caso**: M.M.C., 49 anos, sexo masculino, queixava-se de tosse secretiva com expectoração amarelada, dispneia, febre e mialgia há três se-

manas, coincidindo com manipulação de ar-condicionado. Negava comorbidades. Encontrava-se hipocorado, sem alterações em ausculta pulmonar, sem visceromegalias ou linfadenomegalia evidentes no exame físico. Estava pancitopênico, e a radiografia revelava infiltrado reticulonodular bilateral. Foi considerado legionelose devido ao quadro clínico, radiológico e epidemiológico, sendo tratado empiricamente com claritromicina por 21 dias e ceftriaxone por 7 dias. Evoluiu com melhora do quadro pulmonar, porém manteve citopenias. A tomografia de tórax, solicitada para melhor avaliação das alterações à radiografia, evidenciou linfonodomegalia axilar e esplenomegalia. Realizada biópsia de medula óssea, mielograma e análise de sangue periférico, cuja microscopia evidenciou linfócitos maduros com projeções citoplasmáticas curtas e cuja imunofenotipagem confirmou o diagnóstico de tricoleucemia. **Discussão:** Aproximadamente um terço dos pacientes com tricoleucemia desenvolve infecção durante o curso de sua doença, e dois terços delas serão graves. Infecções piogênicas são responsáveis por 50% dos episódios infecciosos; bactérias Gram-negativas e Gram-positivas são identificadas com a mesma frequência. Infecções não piogênicas ocorrem em mais de 30% dos pacientes. Para alguns autores, leucemia de células pilosas é uma condição propícia para o desenvolvimeto de infecção por legionella, pois esses pacientes estão particularmente vulneráveis a infecção por bactérias com multiplicação intracelular. Dessa forma, a legionelose na tricoleucemia seria mais frequente do que em outras neutropenias. **Conclusão:** Embora a tricoleucemia seja rara, deve ser considerada no diagnóstico diferencial em pacientes imunocomprometidos, bem como deve-se suspeitar de legionelose em pacientes com leucemia de células pilosas que evoluam com pneumonia, instituindo tratamento específico precocemente.

538. INCIDÊNCIA DAS NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EM UM SEVIÇO PRIVADO DE ONCO-HEMATOLOGIA NO INTERIOR DO RIO GRANDE DO SUL

Sangoi KCM[a], Silva KSF[b]

[a] *Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões (URI), Erechim, RS, Brasil*
[b] *Clínica de Oncologia e Hematologia das Missões, Santo Ângelo, RS, Brasil*

Objetivos: Estudar a incidência das doenças hematológicas atendidas em um serviço privado de onco-hematologia no interior do RS. Justifica-se pela dificuldade em encontrar estudos deste âmbito. **Material e métodos:** Estudo transversal-retrospectivo, quantitativo e análise de prontuários. Incluídos pacientes em acompanhamento entre julho/2009 e julho/2015 com diagnóstico de neoplasia hematológica. Utilizou-se Ficha de coleta de dados: sexo, idade, profissão, proveniência e diagnóstico. Foram analisados 60 pacientes submetidos a algum acompanhamento. Análise estatística com porcentagens e médias pelo teste T de Student. Foram construídas tabelas e gráficos pelo *software* Excel/2010. **Resultados:** Dados de 60 pacientes com diagnóstico de alguma neoplasia hematológica. A maioria era homens 41 (68,3%) e 19 (31,7%) mulheres. Nas profissões, 27 (45%) eram agricultores aposentados. A mediana da idade, 62 anos. A maioria dos pacientes era de Santo Ângelo 22 (36,3%). Os principais diagnósticos: Leucemia Linfocítica Crônica 20 (33%); Linfoma Não Hodgkin 15 (25%) e Leucemia Mielocítica Crônica 8 (13,3%). Desse modo, a quimioterapia tem um alto índice nessa tabela, compreendendo 31 (51,6%) dos pacientes que realizaram esse tratamento. O tratamento de suporte vem logo a seguir, com 26 (43,3%), utilizando revisões sistemáticas, hemoterapia, medicamentos auxiliares sintomáticos. Ainda destes, 3 (5%) não realizaram tratamento. **Discussão:** São poucos os estudos de incidência de doenças hematológicas, e estudos em regiões interioranas quase não são vistos, o que tornou relevante esta pesquisa. Os diagnósticos foram: LLC, LMC, LLA, LMA, DH, LNH, MM e SMD do período de 2009-2015. É interessante realizar esse tipo de estudo, pois é um nicho pouco estudado no meio científico. Conjectura-se relevância por indicar fatores de risco que predeterminaram incidências tão altas de doenças hematológicas. A média da idade de 62 anos embasa dominância das neoplasias hematológicas crônicas e não agudas. O aumento da expectativa de vida não só eleva a exposição do indivíduo aos fatores de risco presentes no meio ambiente e o tempo dessa exposição, como ao envelhecimento. O tratamento de escolha foi a quimioterapia. Percebemos que alguns pacientes evadiram-se do tratamento ou foram a óbito, dados subnotificados nos prontuários. **Conclusão:** Nesta revisão, procuramos identificar as incidências das neoplasias hematológicas, estudando características e comportamento. Foram acompanhados durante 60 meses os sujeitos da pesquisa que iniciaram o tratamento proposto. Alguns mantêm tratamento de suporte até hoje. Percebe-se que as maiores incidências de neoplasias hematológicas no interior do RS foram LLC, e a taxa de idade mais afetada são os idosos. Os homens prevalecem no gênero, revelando que o risco de LNH é maior do que em mulheres. **Limitações:** Estamos cientes das limitações deste estudo, mas ele instigou novas investigações relacionadas diretamente aos fatores de risco dessas doenças. São de grande relevância estudos epidemiológicos para conhecer melhor essas doenças e seu perfil.

Referências:

1. Portal Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home> [acesso em 3 de janeiro de 2016].
2. Ferreira CG, Rocha JC. Oncologia molecular. São Paulo. Atheneu; 2004.
3. Silva MM, Moreira MC. Sistematização da assistência de enfermagem em cuidados paliativos na oncologia: visão dos enfermeiros. Acta Paul Enferm. 2011;24(2):172-8.

539. LINFOMA HEPATOESPLÊNICO DE CÉLULAS T: RELATO DE DOIS CASOS DO HOSPITAL ESTADUAL MARIO COVAS

Souza TCC, Negrini VGS, Vasconcelos KDB, Borducchi DMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: O Linfoma Hepatoesplênico de Células T é descrito como uma condição maligna rara de linfoma periférico de células T citotóxicas, representando menos de 1% dos linfomas não Hodgkin. Acomete, geralmente, adultos jovens do sexo masculino, apresentando-se mais comumente como quadro de hepatoesplenomegalia associada a trombocitopenia, o qual deve-se à infiltração dos vasos sinusoidais do fígado, baço e medula óssea pelas células T alteradas. Na maioria dos casos, encontram-se expressas as cadeias γδ do receptor de células T (TCR). A forma mais rara da doença ocorre pela expressão das cadeias αβ do mesmo receptor, tendo poucos casos descritos até o momento. Este relato traz o caso de dois pacientes diagnosticados com Linfoma Hepatoesplênico de Células T αβ, no Hospital Estadual Mario Covas, em Santo André. **Relato de caso:** *Paciente 1:* mulher, 64 anos, queixa de plenitude pós-prandial e dor em flanco esquerdo, sendo encaminhada ao serviço com quadro de hepatoesplenomegalia e leucocitose. Posteriormente apresentou quadro de epigastralgia pós-prandial e cefaleia. Na análise da medula óssea, constatou-se aumento de reticulina e celularidade com infiltrado linfocitário positivo para TCR αβ, CD2, CD4, CD16, CD56, CD57, sendo iniciada quimioterapia CHOP; entretanto, manteve quadro de leucocitose, sendo iniciada terapia HyperCVAD e quimioterapia intratecal. Apesar da nova terapia, a paciente evoluiu a óbito. *Paciente 2:* homem, 34 anos, queixa de prurido intenso e perda ponderal significativa, apresentando esplenomegalia e trombocitopenia na admissão. Na análise de medula óssea, constatou-se presença de infiltrado linfocitário positivo para TCR αβ, CD2, CD7, CD45, CD56, CD16, sendo iniciada quimioterapia CHOP. O paciente evolui bem ao tratamento, apresentando melhora significativa do quadro. **Discussão:** Ambos os pacientes apresentaram, de formas distintas, uma rara condição ainda pouco descrita na literatura. No primeiro caso, chamamos a atenção para a necessidade de terapia de maior agressividade, permitindo-nos trazer para a literatura um caso de difícil controle da doença. No segundo caso, por sua vez, chamamos a atenção para a evolução satisfatória do paciente, demonstrando um caso de sucesso terapêutico atingido em nosso serviço, o que pouco se encontra nos raros relatos descritos até o momento.

540. DOENÇA DE ERDHEIM CHESTER: RELATO DE DOIS CASOS COM APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DISTINTAS ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO

Guaraná M, Beteille EA, Dalfeor R, Bokel J, Ochtrop MLG, Oliveira RV, Leite CA, Araújo AC

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: A Doença de Erdheim Chester (DEC) é uma histiocitose não Langerhans rara, descrita em 1930 por Jakob Erdheim e William Chester. Desde então, há aproximadamente 500 casos documentados na literatura. Clinicamente caracteriza-se por acometimento de múltiplos órgãos, sendo os principais ossos, pele e sistema nervoso central. O diagnóstico é um desafio, sendo baseado no quadro clínico, achados histopatológicos e imuno-histoquímica. Há relatos de pacientes com DEC e outras doenças

hematológicas, como leucemia linfoide aguda e policitemia vera, porém não há comprovação da relação entre elas. **Objetivo:** Relatar dois casos de DEC e revisar a literatura dos últimos 10 anos. **Metodologia:** Revisão de prontuário e busca bibliográfica na base de dados PubMed. **Resultados:** Caso 1: J.L.S.P, masculino, 47 anos, apresentando perda ponderal e hiporexia há um ano, evoluindo com ataxia e disartria. A investigação evidenciou fibrose retroperitoneal e lesões escleróticas multifocais e bilaterais nos ossos longos. Realizada biópsia óssea que evidenciou infiltrados focais de histiócitos com CD68 positivo, CD1a e S100 negativos. Diagnosticado como DEC com base nos achados clínicos e imuno-histoquímicos, sendo iniciado tratamento com interferon alfa 3.000.000 U 3x/semana. Até o momento com melhora parcial dos sintomas. Caso 2: K.M.S, masculino, 18 anos, há 2 anos com edema facial progressivo e perda ponderal, evoluiu com hipoacusia, exoftalmia, nucalgia e nodulação indolor em glúteo direito. Durante a investigação, a biópsia da lesão glútea evidenciou proliferação de histiócitos com positividade para CD45, CD68, CD3, CD20, FXIIIA e S100 negativo, confirmando o diagnóstico de DEC. Iniciado tratamento com interferon alfa com boa resposta clínica. Um ano após início do interferon, com DEC controlada, evoluiu com leucemia mieloide aguda (LMA) de cariótipo normal. Recebeu tratamento com indução clássica (7 + 3) seguida por intensificação com altas doses de citarabina, entrando em remissão. Cerca de 13 meses após o término da quimioterapia, evoluiu com progressão da DEC e óbito. **Discussão:** A Doença de Erdheim Chester é extremamente incomum, de patogênese desconhecida e, na última atualização da classificação da Organização Mundial de Saúde de 2016, foi incluída no grupo das neoplasias histiocitárias e de células dendríticas. Devido à sua raridade, existem poucos relatos de caso na literatura. Alguns deles citam a concomitância com neoplasias hematológicas sem, entretanto, confirmar correlação. Não encontramos nenhum relato de caso de DEC evoluindo com LMA. O diagnóstico permanece difícil, sendo muitas vezes tardio, porém a descoberta recente da mutação BRAF em 50% dos pacientes permitiu a introdução de novos tratamentos. **Conclusão:** A DEC é uma patologia extremamente rara e com apresentação clínica diversa. Nos casos em que existe fibrose retroperitoneal e lesões ósseas, deve ser lembrada como hipótese diagnóstica, no intuito de diagnosticar a doença precocemente, uma vez que o ínicio precoce do tratamento parece ter efeito prognóstico.

541. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E GRAU DE INFORMAÇÃO COM RELAÇÃO À SUA DOENÇA E TRATAMENTO DE PACIENTES BRASILEIROS COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Hamerschlak N[a], Loggetto SR[b], Melo NVM[b], Lobo TC[b], Steagall M[b], Fedozzi F[b]

[a] *Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Associação Brasileira de Leucemia e Linfoma (ABRALE), São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: A LLC é a leucemia mais comum (30-40% dos casos) e é mais frequente nos caucasianos. Incide mais no idoso (idade mediana no diagnóstico: 70 anos) e pode ser detectada precocemente. Ocorre mais em homens (1,3-1,7:1). Na doença estável e assintomática faz-se observação clínica. Na progressão da linfocitose, aumento de adenomegalias, piora do hemograma, fenômenos autoimunes ou fatores de mau prognóstico, recomenda-se terapia específica. Nosso objetivo é avaliar aspectos epidemiológicos e grau de conhecimento sobre a doença e seu tratamento em pacientes brasileiros. **Material e métodos**: Estudo observacional, analítico e transversal, aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa. Estudou-se pacientes com LLC cadastrados no banco de dados da Associação Brasileira de Linfomas e Leucemias (ABRALE) entre 2002 e julho de 2015. De 654 pacientes, excluiu-se quem evoluiu a óbito ou tinha dados incompletos. Foram elegíveis 300 pacientes cujos dados foram obtidos pelo programa Maximizer®: CRM Software e tabulados pelo sistema Microsoft Excel 2010®. Análise estatística com testes paramétricos e não paramétricos (teste qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher) com significância de 5%. **Resultados**: A proporção entre homens e mulheres foi similar. 81,3% dos pacientes eram das regiões Sudeste e Sul. A maioria (56,8%) teve diagnóstico com 50-69 anos, porém 32,4% tinham 50-59 anos. O tempo mediano vivendo com a LLC foi 7 (0-29) anos. 139 pacientes (46,3%) não necessitaram tratamento no diagnóstico. Dos que trataram (n = 161), 60% não sabiam dizer o medicamento, 23% incluíram clorambucil como tratamento de 1ª linha, 6,8% rituximabe e 5,6% fludarabina. 66/161 (41%) pacientes fizeram novo tratamento, ainda com muitos desconhecendo o que foi utilizado (57,6%), 25,8% esquemas com clorambucil, 7,5% com fludarabina, 6% com rituximabe e 3% com cladribina. 44 (31,7%) dos pacientes em observação inicial necessitaram tratar ao longo do seguimento clínico. Eventos adversos foram relatados por 60% dos pacientes, sendo 39% náuseas e vômitos, 22,4% fadiga ou fraqueza e 12,2% mudança de apetite. Houve diferença entre a mediana da idade de quem tratou no diagnóstico e quem fez somente acompanhamento (55 *vs.* 59 anos, $p < 0,001$). 82% dos pacientes que necessitaram de tratamento estavam no Sistema Único de Saúde. O sentimento de mudança da vida diária foi maior nos pacientes tratados do que naqueles que fizeram apenas acompanhamento (37,9% *vs.* 13,7%, $p < 0,001$). Dos 300 pacientes, 93,3% relataram satisfação com o tratamento/seguimento. **Discussão:** Considerando que a LLC é a leucemia mais frequente, o número de pacientes cadastrados contrastou com outras patologias menos frequentes, como a Leucemia Mieloide Crônica, que tem 3.216 pacientes cadastrados na ABRALE. Esse fato explica as diferenças epidemiológicas, como faixa etária no diagnóstico pouco menor do que relatada em literatura e falta de diferença de incidência entre os sexos. A sobrevida mediana de 7 anos, 46,3% dos pacientes terem feito observação clínica inicial e 31,7% necessitarem de tratamento ao longo de sua evolução demonstram o caráter indolente da maioria dos pacientes. O conhecimento sobre o tratamento da própria doença foi baixo. **Conclusão:** Existe a necessidade de maior preocupação da equipe de saúde e das associações de pacientes em ampliarem as suas medidas educacionais.

542. SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA COM DESFECHO INCOMUM: RELATO DE CASO

Souza DL[a], Dagostin CS[a], Brandolfi JA[a], Baldissera BF[b,c,d]

[a] *Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC, Brasil*
[b] *Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[c] *Grupo Hospitalar Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil*
[d] *Hospital Governador Celso Ramos (HGCR), Florianópolis, SC, Brasil*

Objetivos: Apresentar a SHE e o seu diagnóstico de exclusão como importante diagnóstico diferencial, apesar de raro. **Material e métodos:** Avaliação retrospectiva de prontuário de um caso de SHE. V.H.C., sexo feminino, idade de 42 anos, previamente hígida, iniciou com quadro neurológio confusional e parestesia em membro superior esquerdo e face há dez dias antes da internação. Paciente foi internada para investigação do quadro e solicitada Ressonância Magnética, laudo de Acidente Vascular Isquêmico (AVC) de origem tromboembólica, e hemograma com apresentação de 70.000 leucócitos e 60.000 eosinófilos, sendo diagnosticada com SHE. Solicitada a avaliação hematológica, indicou-se Biópsia de Medula óssea (BMO) com cariograma, imunofenotipagem e pulsoterapia com Metilprednisolona a ser realizada após BMO. Dois dias após, a paciente evoluiu com quadro de choque de etiologia a definir e iniciou-se manejo clínico necessário. A principal hipótese diagnóstica foi de choque cardiogênico por cardiopatia eosinofílica, a qual foi descartada por ecocardiografia à beira do leito. Após, angiotomografia de tórax foi realizada, devida à alta suspeição de Tromboembolismo Pulmonar (TEP), a qual trouxe resultado negativo, porém diagnosticou Pneumonia Eosinofílica. Realizou-se administração de corticoide, pulsos de Metilprednisolona 1 g por 3 dias, sem melhora clínica ou laboratorial, mantendo contagens elevadas de eosinófilos. A paciente entrou em falência orgânica múltipla e o pulmão apresentava-se, ao Raio-X, compatível com Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica. Em virtude da má reposta à corticoterapia e necessidade de reversão imediata do quadro hematológico, optou-se pelo uso de Vincristina. As contagens de eosinófilos começaram a cair drasticamente (< 2.000) e, sete dias depois, a paciente apresentava melhora importante das falências hemodinâmica, renal e ventilatória. Depois de 3 semanas, após desmame da ventilação mecânica e da sedação, constatou-se que a paciente estava com Glasgow 3 e respiração tipo Cheyne-Stokes. Nova TC de crânio mostrou grande área hipodensa com edema por provável AVC isquêmico novo. Paciente veio a falecer 48 horas depois. **Resultados:** Paciente com diagnóstico de SHE refratária ao tratamento com acometimento do Sistema Nervoso Central (SNC) e pulmonar que foi a óbito. **Discussão:** A síndrome hipereosinofílica idiopática (SHE) possui prevalência de 0,36-6,3:100.000 casos e um dos critérios é presença de disfunção orgânica e ausência de etiologia para eosinofilia. A SHE apresenta-se em pacientes de 20 a 50 anos, idade do relato compatível com a literatura, e, em 90%, pacientes do sexo masculino. Os principais órgãos acometidos pela infiltração eosinofílica são pele (37%) e pulmão (25%); em contrapartida, este caso traz como acometimento principal o do SNC (4%). O quadro de disfunção neurológica e o acometimento

pulmonar deu-se, provavelmente, pela deposição extracelular de proteínas granulares dos eosinófilos, ativação local de eosinófilos, leucostase secundária a SHE e ação de fatores inflamatórios locais. Acordando com a literatura, casos refratários à terapia medicamentosa possuem altas taxas de morbimortalidade. **Conclusão:** A maioria dos casos de SHE apresenta desfecho favorável e boa resposta à corticoterapia, porém casos refratários à medicação necessitam de intervenção imediata e intensiva para reversão, apesar de improvável.

543. APLASIA DE MEDULA TARDIA APÓS USO DE R-FC EM PACIENTE COM LLC

Fischer GB, Fraga ES, Pinto ACD, Capra MEZ, Fogliatto LM, Brun CP, Contin LC, Oglio ACD, Schreiber L, Miranda GM

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: A combinação de Rituximabe, Fludarabina e Ciclofosfamida, (R-FC) mudou o prognóstico dos pacientes com Leucemia Linfocítica Crônica (LLC). No entanto, as citopenias após tratamento têm sido pouco investigadas, ainda que estejam relacionadas a alto risco de infecção. **Relato de caso:** Paciente masculino, 46 anos, com diagnóstico de LLC em 2012, RAI 2, Binet B, FISH sem alterações. Em 2013, evolui com anemia, linfocitose progressiva, esplenomegalia, emagrecimento, sudorese e aumento de linfonodos, com anemia leve, leucócitos totais 248.250, linfócitos 92%. Recebeu 6 ciclos do protocolo R-FC entre dezembro de 2014 e setembro de 2015, sem maiores complicações. Evoluiu com regressão completa das adenomegalias e da esplenomegalia. Hemograma pós-término do tratamento demostrava Hb 14,2, leucócitos 3.600, plaquetas 134.000/mm^3. Imunofenotipagem de sangue periférico após tratamento com 0,05% de células B semelhantes à patologia inicial. Paciente buscou emergência em fevereiro de 2016 por adinamia, equimoses e febre há 4 dias. O hemograma demostrava Hb 11,4 g/dL, leucócitos 680, plaquetas < 5.000/mm^3. Provas de hemólise e coombs direto negativos. Sorologias para hepatites, HIV, CMV e parvovírus B19 negativas, pesquisa de HPN negativa. Realizada biópsia de medula óssea, que evidenciou hipocelularidade severa para a faixa etária (5%), com raros elementos da série granulocítica, raros megacariócitos, linfócitos esparsos e plasmócitos. Pesquisa de fibrose reticulínica negativa. Aspecto compatível com aplasia de medula óssea. Imuno-histoquímica afastou infiltração por LLC. Cariótipo sem crescimento. Foi iniciado tratamento com prednisona, ciclosporina e G-CSF, sem resposta. Paciente apresentou neutropenia febril, foi manejado com antibioticoterapia e suporte transfusional, sem recuperação hematológica. Adicionado eritropoietina e timoglobulina, à qual não houve resposta. Paciente evolui com piora do quadro por possível infecção fúngica pulmonar, sem resposta com antibióticos e antifúngicos. Evoluiu com necessidade de suporte intensivo e ventilação mecânica. Não houve melhora apesar do tratamento. Em abril de 2016, evoluiu para o óbito. **Discussão:** Sabe-se que o tratamento da LLC com protocolo R-FC está associado a citopenias e consequente risco de infecções. No entanto, a etiologia dessas citopenias não está clara, na maioria dos casos, e, em geral, a medula não apresenta características específicas. A literatura dispõe de raros casos de aplasia grave de medula óssea após uso de FCR, e não há consenso para o manejo dessa complicação. Esse caso refere-se a um paciente com LLC, em remissão completa após 6 ciclos de R-FC, com recuperação hematológica. Seis meses após tratamento, evoluiu com aplasia de medula óssea. Foram encontrados apenas dois casos semelhantes na literatura. Um deles utilizou terapia com timoglobulina e o outro, rituximabe. Ambos os pacientes apresentaram evolução favorável. O paciente tratado no nosso Serviço recebeu tratamento com imunossupressão, G-CSF, eritropoietina e timoglobulina, mas não obteve resposta. Evoluiu a óbito em decorrência de complicações infecciosas. **Conclusão:** O presente caso, em associação com revisão da literatura, sugere que aplasia de medula óssea seja uma complicação possível em pacientes com LLC que receberam R-FC. Não há tratamento estabelecido, sendo necessários mais estudos sobre o mecanismo de surgimento da aplasia, assim como a terapia mais adequada.

544. AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA DA PROTEÍNA-TIROSINA CINASE ZAP-70 E DO MECANISMO APOPTÓTICO EM PACIENTES COM LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÔNICA

Gomes LC, Sousa LP, Evangelista FCG, Carvalho MDG, Sabino AP

Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

O presente estudo teve como objetivo avaliar marcadores com potencial para diagnóstico e prognóstico com foco na expressão da proteína tirosina cinase ZAP-70 e no mecanismo apoptótico em indivíduos com leucemia linfocítica crônica (LLC) comparado a indivíduos controles. Foram avaliados 53 indivíduos diagnosticados com LLC no Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. As mesmas análises foram realizadas em 24 indivíduos, aparentemente hígidos e sem história pregressa de leucemia (grupo controle). A expressão gênica da ZAP70 foi avaliada por qPCR e a análise do perfil apoptótico por Western blot. Não houve diferença significativa para ZAP-70 entre os pacientes com LLC e controles. Ao contrário, diferenças significativas foram observadas para as proteínas relacionadas com sobrevivência celular como p-p38 (medianas: 0,0195 e 0,856; p = 0,015), Mcl-1 long (medianas: 0,266 e 0,053; p < 0,01), Mcl-1 short (médias: 0,798 ± 0,601 e 0,337 ± 0,443, p < 0,01) quando comparados pacientes e controles, respectivamente. Nenhuma diferença foi observada para as proteínas ERK1/2 e Bcl-xL entre os grupos estudados. Um desequilíbrio entre proteínas das vias de sobrevivência celular/apoptose foi observado no presente estudo, prevalecendo uma diminuição de p-p38 e um aumento de Mcl-1 nos pacientes com LLC, o que pode explicar, pelo menos em parte, o aumento da sobrevida dos linfócitos em pacientes com LLC. **Suporte:** CNPq, FAPEMIG, PRPq-UFMG.

Referência:

Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 2015;90(5):446-60.

545. LEUCEMIA DE LINFÓCITOS T LARGE GRANULAR: RELATO DE PADRÃO IMUNOFENOTÍPICO NÃO USUAL T CD3+/CD4+

Rosa LI, Soares ACCV, Maciel FVR, Estrêla RV, Sousa LB, Souto EX

Laboratório Diagnósticos da América (DASA), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: A Leucemia Large Granular (LGL) é uma desordem linfoproliferativa clonal rara de comportamento usualmente indolente, marcada por linfocitose, anemia, neutropenia e eventuais infecções de repetição, com origem celular mais comumente a partir de células maduras T CD3+/CD8+ e, menos frequentemente, de células *natural killers* (NK). Raros dados atuais da literatura têm demonstrado a ocorrência de LGL com origem proveniente de células T CD3+/CD4+ com expressão variável de CD8, entidade ainda pouco descrita e não totalmente elucidada. **Objetivo**: Descrever um caso de padrão imunofenotípico de T LGL CD3+/CD4+ realizado no setor de Citometria de Fluxo do Laboratório DASA – São Paulo. **Relato:** Paciente do sexo feminino, 80 anos, submetida a coleta de imunofenotipagem de sangue periférico para investigação de linfocitose. Apresentava hemograma no diagnóstico com leucometria de 14.460/mm^3 (neutrófilos 4.772/mm^3 e linfócitos 8.676/mm^3), hemoglobina de 14,3 g/dL e plaquetas 366 mil/mm^3, sem outras alterações hematimétricas. A avaliação morfológica evidenciou presença de 40% de células com morfologia de linfócitos T "Large Granular" (T- LGL), e a análise imunofenotípica linfocitária detectou população de linfócitos T CD3+ com perda da expressão de CD8, diminuição da expressão de CD7 e expressão de CD57, correspondente a 33,7% (5.021/mm^3) do total celular, com positividade para CD4 em 45,8%. Observando-se ainda a perda de expressão de CD26 na população citada, sem perdas adicionais de expressão de outros antígenos linfoides T. Não havia evidência morfológica sugestiva de outra linfoproliferação T crônica com esse padrão imunofenotípico. **Discussão:** A LGL é uma desordem bem reconhecida de células maduras T-CD8+ ou menos frequentemente de células NK. Contudo, casos de expansão monoclonal de T LGL CD4+ têm sido esporadicamente reportados na literatura, com aspectos clínicos um pouco distintos da entidade classicamente descrita. Apesar de manter o curso clínico indolente, a T LGL CD4+ parece estar associada à ausência de citopenias, descritas em aproximadamente 80% dos casos T CD8+, e à ausência da clássica associação com fenômenos autoimunes, mais comumente, a positividade para o fator reumatoide ou manifestações articulares sugestivas de artrite reumatoide. Além disso, há uma importante associação do padrão CD4+ com neoplasias, nem sempre presentes no momento do diagnóstico e com aparecimento até meses ou anos após, as quais acabam determinando o curso clínico da doença. A alta frequência de neoplasias secundárias reforça a necessidade de pesquisa e adequado seguimento de pacientes com proliferação clonal TCD3+/CD4+/CD8- mesmo na ausência de doença neoplásica no diagnóstico e com leucometria estável. **Conclusão:** A ocorrência de T LGL com padrão imunofenotípico T CD4+/CD8- é rara, com poucos dados publicados até o momento, sugerindo diferentes manifestações clínicas e

importante associação com neoplasias secundárias. Descrevemos um caso com padrão imunofenotípico pouco usual de T LGL, cujo conhecimento e descrição ainda são escassos na literatura.

546. HISTIOCITOSE DE CÉLULAS DE LANGERHANS: RELATO DE TRÊS CASOS

Aroucha AQMS[a], Cahu MCDM[a], Correia CWB[b], Brandão RA[b], Correia MCB[b], Canuto LET[b], Meira PMP[b], Oliveira LM[a], Costa MFH[a]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*
[b] *Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivos: Descrever três casos clínicos de Histiocitose de Células de Langerhans (HCL) em dois centros do Recife. **Métodos**: Realizada coleta de dados clínicos e laboratoriais do prontuário de três pacientes com HCL no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC UFPE). **Resultado**: Paciente 1: AFS, 37 anos, foi admitida no IMIP com história de lesões pruriginosas em couro cabeludo, dedos das mãos e virilhas. Foi diagnosticada através de biópsia de pele em 2005 com HCL e iniciou tratamento com ciclosfosfamida-talidomida-prednisona, vimblastina-prednisona-metotrexato, com melhora parcial das lesões. Atualmente está realizando MACOP-B (metotrexato-adriablastina-ciclofosfamida-vincristina-bleomicina-prednisona) com melhora das lesões. Paciente 2: CRL, 26 anos, foi diagnosticada com HCL multissistêmica em maio de 2012 através de biópsia de pele. Na admissão no HC UFPE apresentava múltiplas lesões de pele em região de couro cabeludo, retroauriculares e axilares bilateralmente. Realizou tratamento com vimblastina-prednisona-6 mercatopurina, Ara-C-oncovin-prednisona, radioterapia cutânea, ciclosporina, MACOP-B (metotrexato-adriablastina-ciclofosfamida-vincristina-bleomicina-prednisona). Paciente 3: WGS, 45 anos, foi avaliado pela dermatologia do IMIP por apresentar pápulas em face, axilas e virilhas. Realizou biópsia de pele em agosto de 2011, que evidenciou HCL. Foi transferido ao HC UFPE com doença multissistêmica, acometendo pele, linfonodos, além de Diabetes Insipidus. Fez tratamento com talidomida, glivec, Ara-C, vimblastina-prednisona-6 mercatopurina, cladribina, etoposide com melhora parcial das lesões e retorno precoce. Houve melhora das lesões com o uso de MACOP-B (metotrexato-adriablastina-ciclofosfamida-vincristina-bleomicina-prednisona). **Discussão:** A HCL é uma doença rara e heterogênea dos histiócitos. Por isso, há escassos artigos sobre a real distribuição dessa patologia no mundo. Porém, pode ser diagnosticada em todas as faixas etárias, com predominância na faixa etária pediátrica, entre um e três anos de idade, Na idade adulta, a incidência é de um a dois casos por um milhão de adultos. Além disso, foi observada a predominância do sexo masculino e a conexão com exposição a solventes, assim como infecções perinatais. Na literatura brasileira, há apenas relatos de casos da doença em diferentes regiões do país. A história natural da doença é extremamente heterogênea, variando desde lesões autolimitadas até doença multissistêmica. O diagnóstico é de difícil caracterização e é realizado através de biópsia do tecido acometido. O tratamento varia conforme a extensão e a gravidade do caso. Estudos recentes sugerem esquemas envolvendo vimblastina ou etopsídeo, associados à corticoterapia, em vez de esquemas utilizando múltiplas drogas aplicadas anteriormente. Outro estudo realizado recentemente evidenciou o benefício do uso de cladribina e citarabina em casos refratários com uma taxa de sobrevida de 85%. **Conclusão:** Como foi demonstrado anteriormente, HCL é uma doença rara e heterogênea. Sua incidência no Brasil e no mundo não é completamente conhecida, talvez pelo seu não diagnóstico. Demonstra-se neste relato clínico três casos dessa doença rara e de difícil tratamento.

SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS

547. SCREENING OF GENETIC VARIANTS IN FAMILIAL CASES OF MYELOID NEOPLASMS BY EXOME SEQUENCING

Filho MAF[a], Dias RO[b], Brandão MM[a], Saad STO[a]

[a] *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*
[b] *Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*

Aim: The introduction of next-generation sequencing technologies for the research of myelodysplastic syndromes, myeloproliferative neoplasms, and acute myeloid leukemia has provided valuable contributions to the identification of new molecular biomarkers and more accurate risk ratings. This study aimed to identify through exome sequencing specific genetic variants in the cases of myeloid neoplasms with atypical presentation or with more than one occurrence in the same family. **Material and methods:** Patients from three different families were selected for this study: in case 1, two sisters (39 and 40) with primary myelofibrosis and a history of longtime exposure to DDT-type pesticides; in case 2, one patient diagnosed with myelodysplastic syndrome (MDS) at the age of 21 with a disease which is typically presented at the age of 70; and in case 3, a father with high risk MDS and two sons with peripheral thrombocytopenia and cellular atypia in the bone marrow. To investigate the genetic variants in these patients, the authors performed whole-exome sequencing of DNA samples from bone marrow CD34+ hematopoietic stem cells and germline cells from peripheral blood (CD3+ lymphocytes). The samples were sequenced on the HiSeq 2500 (Illumina, Inc.), in strict mode, and the bioinformatics analyses were conducted using the following tools: NGSQCToolkit, BWA-backtrack, SAMtools, GATK, and ANNOVAR. A set of 110 genes implicated in the pathogenesis of myeloid neoplasm were selected for the filtering of variants. The variants were considered as possibly being associated to these neoplasms when the following criteria were fulfilled: located in exonic regions, coverage values ≥ 30X, global minor allele frequency < 1%, predicted as deleterious by SIFT software, and predicted as pathogenic by the PolyPhen2 tool. **Results:** In case 1, filtering identified *GATA1* Thr263Met in the bone marrow (BM) and peripheral blood (PB) of both patients and *JAK3* Val718Leu in the BM of the youngest sister. The change in *GATA1* was validated by Sanger sequencing in these patients, which to this date had not been recorded in the databases of variants. Additionally, three variants in genes encoding drug-metabolizing enzymes were identified in one or the other of the case 1 patients: *CYP3A5* Gly31fs, *CYP2A6* Ser467Stop, and *CYP2B6* Thr67Met. In case 2, three variants complied with the selection criteria: *ATM* Pro1054Arg, *RAD51C* Thr287Ala, and *FANCB* Gly335Glu, all present in the BM and PB of the patient. In case 3, two variants were selected for validation: *ATM* Ser333Phe present in BM and PB of the three patients and *PAPD5* Val572insSer (or Val525insSer), in the BM of the father and the youngest son, and in the PB of the father. **Discussion:** Identification of genetic variants in both peripheral blood and bone marrow of the same family patients indicated that these variants could possibly be inherited. GATA1-mutated protein molecular predictions showed that threonine (T263) affected by the insertion of the variant was located in the C-terminal zinc finger domain and, therefore, in functional and highly conserved regions of this protein. **Conclusion:** New rare and pathogenic variants, which could possibly be related to the development of myeloid neoplasms, were found in all the evaluated cases. All these variants shall be further checked by Sanger sequencing and qPCR assays and screened in unaffected relatives of these families.

548. FATORES QUE INLUENCIAM NA RESPOSTA À ERITROPOITINA EM PACIENTES COM SMD DE BAIXO RISCO: ESTUDO DE ACOMPANHAMENTO EM UM HOSPITAL TERCIÁRIO NO SUL DO BRASIL

Zaltron RF, Bosi GR, Pereira MP, Teixeira BB, Catelli DH, Weber CS, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Grupo heterogêneo de desordens clonais das células hematopoiéticas, a Síndrome Mielodisplásica (SMD) tem incidência de 4/100.000 hab/ano, com pico de ocorrência na 7ª década. Sustenta-se na fisiopatogenia de alterações no microambiente medular: alterações epigenéticas, citocinas e outros fatores que influenciam na programação da vida celular. Sabe-se que alterações cromossômicas ocorrem em pelo menos 1/3 dos casos, sendo estas ligadas diretamente ao prognóstico, como a deleção do 5q, que, sozinha, confere um curso de evolução mais benigno comparado a outras mutações. A SMD é morfologicamente classificada pela FAB e pela OMS, sendo estas bases para as classificações prognósticas: IPSS e IPSS R (classificam a SMD em baixo e alto risco de progressão) e o WPSS (diferente dos demais, um escore dinâmico). **Objetivo:** Verificar relação entre os subtipos de SMD e a resposta à Eritropoietina (EPO). **Métodos:** Selecionamos pacientes com SMD *de novo* de baixo risco, com diagnóstico

de janeiro de 2009 a junho de 2014, acompanhados no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e submetidos a EPO como manejo da SMD em algum momento do tratamento. Foram selecionados 30 pacientes, divididos em dois grupos de acordo com a FAB (anemia refratária – AR e anemia refratária com sideroblastos em anel – ARSA), sofrendo análise retrospectiva dos dados. O desfecho primário foi resposta completa - RC (Hb > 11,5) ou parcial - RP (aumento 2 g/dL de hb com Hb < 11,5) após 4, 8 ou 12 semanas da EPO; já o secundário envolvia o papel do cariótipo na resposta à EPO**. Resultados:** Dos 22 pacientes com AR, 54% (n = 12) responderam à EPO (5 com RC); já no grupo dos 8 pacientes com ARSA, 25% (n = 2) apesentaram resposta (nenhum RC). Dos 6 pacientes com del 5q, metade respondeu à EPO. Dos pacientes com AR e cario normal (n = 16), 56% responderam à intervenção; já os pacientes com ARSA e cario normal (n = 4), 25% reponderam. Outras mutações não mostraram significância, bem como nível sérico de EPO, ferritina e uso de Filgrastima. **Discussão:** Assim como em outras publicações sobre o tema, os pacientes com AR respondem melhor que pacientes com ARSA se submetidos à EPO isoladamente. Na análise de subgrupos, notou-se que paciente com AR respondedores à EPO não guardam relação entre o tempo de resposta e a dose inicial da intervenção e que a maioria responde nas primeiras semanas, sendo que, dos casos refratários, apenas a metade vai obter resposta com o incremento de dose. A pequena amostra respondedora do grupo ARSA não permite essa análise. Os não respondedores, tanto no grupo AR como ARSA, continuaram sem sucesso da intervenção mesmo com doses médias semanais de EPO maiores se comparado aos respondedores (1,75x). Na análise de cariótipo, a del do 5q não se mostrou, isoladamente, como fator para predizer resposta à EPO; já cario normal mostrou uma tendência a melhor resposta no grupo AR. Notou-se ainda que submeter o paciente ao uso da EPO nos primeiros meses após o diagnóstico ou após 1 ano do mesmo não gerou alteração significativa em ambos os grupos. **Conclusão:** Por se tratar de doença heterogênea, não foram encontrados na população analisada fatores preditores para a resposta à EPO, a não ser a melhor resposta em pacientes com AR. Novos estudos com amostras maiores são necessários para fortalecer esses achados.

549. RESPOSTA PARCIAL COM A UTILIZAÇÃO DE AZACITIDINA E TALIDOMIDA EM UM CASO DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA COM EXCESSO DE BLASTOS E MIELOFIBROSE

Della-Rocca AM[a], Siegel D[a], Faraco L[a], Gaspareto PB[b], Dias BV[b], Hubner JZ[c], Moral JAGD[b], Dotto M[b], Steffenello G[b]

[a] *Programa de Pós-graduação em Residência Integrada Multiprofissional em Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[c] *Programa de Pós-graduação em Residência em Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*

Objetivos: A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é uma desordem clonal com alterações genéticas das células-tronco hematopoiéticas. Há citopenias crônicas, anemia dependente de transfusões em 80% dos casos e risco aumentado de evolução à Leucemia Mieloide Aguda. A terapêutica com 5-azacitidina (AZA) demonstrou significância em aumentar a sobrevida dos pacientes de alto risco. No entanto, essa doença é heterogênea, e graus de mielofibrose (MF) são encontrados em 10% dos pacientes. A MF remete a um prognóstico pobre, em que a AZA se mostra com atividade terapêutica limitada e a sobrevida global dos pacientes com SMD-MF é menor que daqueles sem essa característica. Com a Portaria nº 493 (11/06/2015), que aprova o protocolo de uso da Talidomida (TAL) no tratamento da SMD, acrescentou-se outra opção medicamentosa, já que a TAL tem exibido atividade terapêutica em pacientes com MF. Assim, este trabalho objetiva relatar o caso de um paciente com SMD com Excesso de Blastos e MF que fez uso de AZA e TAL. **Material e métodos:** As informações foram coletadas do prontuário do paciente e do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Universitário (HU) Professor Polydoro Ernani de São Thiago. **Resultados:** Paciente masculino, 47 anos, ex-tabagista e ex-etilista. Exerceu trabalho rural por 20 anos, manejando agrotóxicos sem equipamentos de proteção individual. Vem ao HU em Maio/2015, apresentando astenia, fadiga, palidez, síncope e esplenomegalia importante. O hemograma inicial demonstrou: hemoglobina 7,5 g/dL; hematócrito 23,4%; leucócitos totais 5.900/mm^3; blastos 2%; plaquetas 93.000/mm^3; macroplaquetas e displasia na série neutrofílica (pseudo-Pelger-Hüet). O mielograma revelou hipocelularidade, eritroblastos binucleados e série granulocítica hipogranular. Pela histopatologia, observou-se MF com dismegacariocitose, disgranulopoese e diseritropoese. O resultado do cariótipo foi 46,XY,i (17) (q10). O prognóstico do paciente – calculado pelo *Revised International Prognostic Scoring System* (IPSSR) – foi 7, identificando alto risco. Planejaram-se 8 ciclos de AZA subcutânea 75 mg/m^2, mas somente 4 foram realizados, entre junho-setembro/2015, em doses intercaladas de 100-200 mg. O uso de TAL teve início em agosto/2015, alternando as doses de 200-400 mg, cessando-se em outubro/2015, devido aos efeitos colaterais. Entre maio/2015-junho/2016, realizaram-se transfusões de hemocomponentes, totalizando 203 bolsas. Em abril/2016, decidiu-se pelos cuidados paliativos, mantendo-se as transfusões e o controle da dor. **Discussão:** Com base nas intercorrências apresentadas, dificuldade de adesão ao tratamento, resultados dos hemogramas e de outros exames, mesmo após as terapêuticas utilizadas, viu-se que o paciente não respondeu ao tratamento. O isocromossomo do braço longo do cromossomo 17 está associado à presença de disgranulopoese e anomalia de pseudo-Pelger-Hüet, levando à evolução desfavorável da doença. Com IPSSR 7, a sobrevida do paciente permanece na média de 1,6 ano após o diagnóstico. **Conclusão:** O uso da AZA e TAL provavelmente não apresentou utilidade terapêutica, pois houve a evolução da doença, estando o paciente na sobrevida esperada. Isso pode ter acontecido pela chegada tardia ao serviço, retardando o diagnóstico e início do tratamento, como também pelo prognóstico de alto risco e características presentes nesse caso de SMD.

550. MIELOFIBROSE PRIMÁRIA: APRESENTAÇÃO DE TRÊS CASOS ACOMPANHADOS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE E COMPARAÇÃO COM A LITERATURA

Gomes JBM, Valviesse VRGA, Magalhães MC

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

Objetivos: Comparar os casos de Mielofibrose primária (MFP) acompanhados no serviço de Hematologia do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle (HUGG) com a literatura. **Material e métodos:** Foram revisados prontuários de três pacientes com MFP e feita revisão bibliográfica baseada em artigos recentes e internacionais. **Resultados:** A MFP é neoplasia hematológica clonal com alteração de célula hematopoiética pluripotente, esplenomegalia, leucoeritroblastose na hematoscopia, ausência do cromossomo Phliadelphia e medula óssea com fibrose. É a doença menos comum das síndromes mieloproliferativas; a mutação mais conhecida é *JAK-2*, importante na imunidade inata e adaptativa, resposta inflamatória e diferenciação de células hematopoiéticas. Como avaliação prognóstica, o "*Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment*" realizou em 2009 o "*International Prognostic Scoring System* " (IPSS), que considera parâmetros clínicos e laboratoriais para classificar o paciente em baixo, intermediário 1, 2 e alto risco. Paciente feminina, 74 anos, diagnosticada em 2008 após apresentar ascite, fraqueza e dispneia. Tratada com hidroxiureia por três anos, permaneceu assintomática até 2011, quando apresentou hepatoesplenomegalia; mutação *JAK2* foi positiva. De acordo com o IPSS, foi classificada em alto risco: idade maior que 65 anos, sintomas constitucionais, reticulopenia, plaquetopenia e JAK2 positivo. Teve indicação de ruxolitinibe, mas evoluiu a óbito sem acesso ao tratamento. Paciente feminina, 69 anos, diagnosticada em 2009 após quadro de dispneia e lesões equimóticas espontâneas e realizar mielograma; mutação JAK2 foi positiva. Evoluiu com esplenomegalia e anemia. Seguiu sem tratamento. De acordo com o IPSS, foi classificada como alto risco: idade maior que 65 anos, anemia e JAK-2 positivo. Paciente feminina, 54 anos com aumento progressivo do volume abdominal associado a desconforto, ascite e esplenomegalia. Diagnóstico em 2011 após biópsia de medula óssea; mutação JAK2 positiva. Início de hidroxiureia. Evoluiu com infarto esplênico, hepatoesplenomegalia, anemia e plaquetopenia. De acordo com o IPSS, é classificada como alto risco: anemia, trombocitopenia, sinais constitucionais, JAK2 positivo. Encontra-se assintomática, mantendo esplenomegalia grau II. Indicada para tratamento com ruxolitinibe, mas sem acesso à medicação. **Discussão:** Após análise clínica e prognóstica dos pacientes, pôde-se avaliar dados em conformidade com a literatura, como idade média em torno de 65 anos, mutação JAK2 positiva (100%), esplenomegalia como sinal clínico e anemia como alteração laboratorial mais prevalente. Já o predomínio do sexo feminino (100%) apresentou discordância. Todos os pacientes foram classificados como alto risco segundo o escore DIPSS. Os pacientes apresentaram evolução mais favorável, com maior sobrevida quando comparados à literatura, provavelmente por suporte clíni-

co intensivo nas intercorrências. Em relação ao uso de medicação, dois casos foram indicação do uso de uma tirosina-quinase (ruxolitinibe), mas nenhum teve acesso à medicação, enquanto se beneficiam limitadamente do uso de hidroxiureia, medicação citorredutora. **Conclusão:** Conclui-se que os pacientes acompanhados apresentaram o mesmo perfil dos relatados na literatura, porém com maior sobrevida, apesar de tratados com medicamentos que não alteram a qualidade de vida.

551. ALTERAÇÕES MIELODISPLÁSICAS EM PACIENTE COM SÍNDROME DO ANTIFOSFOLÍPIDIO E LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA

Oliveira DS[a], Silva HF[a], Lopes GS[a], Sampaio RL[a], Cunha LMP[b], Catarina PEM[c], Lima PRO[c], Távora SM[c], Lima RS[c]

[a] *Hospital Geral Dr. César Cals (HGCC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil*
[c] *Universidade Estadual do Ceará (UECE), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivos: Relato de caso de paciente masculino que foi admitido no Hospital Dr. César Cals de Oliveira (HGCCO) para investigar anemia hemolítica autoimune (AHAI) e diagnóstico prévio de síndrome mielodisplásica (SMD). **Materiais, métodos e resultados:** Homem, 48 anos, com história de apresentar, em dezembro de 2011, adinamia e dispneia progressiva aos esforços. Procurou atendimento médico, em que foi evidenciado plaquetopenia e anemia. Foi internado para investigação em hospital terciário de Fortaleza, no qual realizou biópsia de medula óssea e mielograma, os quais evidenciaram hipercelularidade com intensa disgranulocitopoese e dismegacariocitopoese, sendo, então, diagnosticado com SMD. Após aproximadamente um ano, evoluiu com anasarca, hipertensão arterial e urina espumosa, sendo diagnosticado com síndrome nefrótica após investigação com nefrologista em São Paulo. Realizou biópsia renal com alterações glomerulares discretas, com padrão mesangioproliferativo, necrose tubular aguda e ausência de depósitos à imunofluorescência direta. Iniciou tratamento com corticoide. Devido à pouca resposta, foi iniciada ciclosporina, após a qual teve queda importante nos níveis de proteinúria e controle da hipertensão. Em 2015, apresentou-se com intensa adinamia e dispneia progressiva associada a palidez, parestesias em pernas e icterícia. Procurou atendimento médico no hospital que o acompanhava pela SMD, onde foi evidenciada Hb de 3,0 g/dL e plaquetopenia de 22.000/mm^3. Foi encaminhado ao HGCCO para investigação de provável AHAI. Na chegada, realizou pulsoterapia com 1 g de metilprednisolona por três dias, após o que evoluiu com níveis crescentes de Hb e estabilização do quadro clínico. Na investigação de diagnóstico apresentou: bilirrubinas totais de 1,91 mg/dL (BD: 0,53; BI: 1,38); contagem percentual de reticulócitos: 36,79%; Coombs direto positivo; Fator reumatoide NR; C3 de 45,6; C4 indetectável; Haptoglobina de 30 mg/dL; CH50: 31 u/CAE; Proteinúria de 2760 mg/24h; FAN: nuclear pontilhado fino (1/320); beta2-microglobulina de 2,97; Anticoagulante lúpico presente; Anticardiolipina IgG/IgM NR; Anti-dsDNA indeterminado e cariótipo normal. O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico (LES) foi feito. O tratamento com corticoterapia e cloroquina foi iniciado. O paciente se manteve com plaquetopenia refratária e anemia hemolítica, sendo, então, utilizado rituximabe, ao qual respondeu adequadamente com controle dos níveis hematimétricos. **Conclusão:** O LES é uma doença autoimune caracterizada por perda da tolerância imune e fenômenos sistêmicos. A presença de dispoiese, nódulos linfoides, precursores em locais anômalos (ALIP) e citopenias no sangue periférico são achados comuns na medula óssea de paciente com LES. Tais achados também são descritos em pacientes com SMD. A SMD é a neoplasia hematológica mais comum e é caracterizada por intensas alterações maturativas na medula óssea e risco de transformação para leucose aguda. O diagnóstico dessa entidade deve ser sempre de exclusão, tendo em vista que muitas doenças podem causar alterações displásicas nos precursores hematopoiéticos. O tratamento do LES no caso apresentado proporcionou melhora dos níveis hematimétricos e resolução das citopenias, demonstrando, associada à ausência de alterações cariotípicas, que, neste caso, o diagnóstico prévio de SMD não foi correto.

552. AZACITIDINA EM PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA DE ALTO RISCO

Baldissera R[a], Mazotti F[a], Nielson JO[a], Grassato AR[a], Cardoso RB[b], Gigek TCO[b], Messias MBBF[a], Pellucio DCM[b]

[a] *Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, SP, Brasil*
[b] *Universidade de Marília (UNIMAR), Marília, SP, Brasil*

Objetivos: Avaliar os resultados do tratamento com o hipometilante azacitidina em pacientes portadores de Síndromes Mielodisplásica (SMD) de alto risco no Ambulatório de Hematologia da Faculdade de Medicina de Marília. **Método:** Esta análise incluiu 10 pacientes portadores de SMD de alto risco pelo IPSS e que utilizaram o hipometilante azacitidina. Os pacientes receberam azacitidina 75 mg/m^2 SC 1 x/dia por 7 dias a cada 28 dias. Foram analisados o impacto do tratamento nas citopenias, efeitos colaterais, infecções e análise de resposta global: Remissão Hematológica (RH), Remissão parcial (RP), Doença Estável (DE), Progressão de Doença (PD) e Sobrevida Global (SG). As análises foram realizadas com o programa estatístico SPSS. **Resultados:** Dez pacientes foram incluídos na análise. O período de seguimento foi de novembro de 2012 a abril de 2015. Houve predomínio do sexo masculino (6:4) com mediana de idade de 77 anos (67-86). Cinco pacientes tinham citopenia refratária com displasia em múltiplas linhagens (CRDM), 4 pacientes (40%) tinham anemia refratária com excesso de blastos 1 e 2 (AREB) e um paciente (10%), leucemia mielomonocítica crônica (LMMC). No diagnóstico, a mediana de hemoglobina foi de 7,9 (7,0-11,0 g/dL); neutrófilos 0,9 x 10^3 (0,3-2,7) e plaquetas 43 x 10^3 (1-257). Sete pacientes (70%) apresentaram cariótipo complexo. 50% dos pacientes apresentavam algum grau de fibrose medular e oito (80%) foram classificados como alto risco. A mediana de ciclos foi de 6, variando de 3 a 22 ciclos. Nove (90%) pacientes adquiriram independência tranfusional. Um paciente mudou para *status* de baixo risco. Não houve efeitos colaterais importantes. Dois pacientes apresentaram pneumonia em fase de PD. Em uma mediana de 10 meses de seguimento (7-29), a sobrevida global foi 63%. Sete pacientes (70%) apresentaram resposta global (RHC+DE), um paciente progrediu doença após 14 meses. Nessa mediana de seguimento, dois (20%) pacientes morreram: um paciente de infecção e um paciente de PD para leucemia aguda. **Discussão e Conclusão:** As Síndromes Mielodisplásicas são desordens clonais da medula óssea caracterizadas por hematopoiese ineficaz, falência medular e evolução para leucemia aguda. Os mecanismos implicados são a hipermetilação do DNA e acetilação das histonas. Apresentam-se com graus variados de citopenias periféricas. O tratamento engloba a utilização de estimulantes da eritropoiese, imunossupressores, fatores de crescimento hematopoiéticos e hipometilantes nos pacientes de alto risco. Os pacientes com SMD de alto risco têm medianas de sobrevida de curta duração. Nesses pacientes, os hipometilantes foram o primeiro tratamento descrito que promoveu aumento na SG, além de diminuir a taxa de evolução da doença. Nesta série de casos, o tratamento foi factível e bem tolerado, mesmo se tratando de uma amostra de pacientes com faixa etária alta e de alto risco. As primeiras respostas ocorreram já nos primeiros ciclos. Esses resultados estão em consonância com estudos prévios descrevendo o papel dos hipometilantes no tratamento das SMD, inclusive com diminuição da taxa de evolução para fases mais avançadas da doença, impactando diretamente na sobrevida e qualidade de vida desses pacientes.

553. SÍNDROME MIELODISPLÁSICA (SMD) COM MONOSSOMIA DO 7 E LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA APRESENTAÇÃO SIMULTÂNEA

Marquez GL, Siqueira IA, Marques LA, Junior WFS, Pereira TDM, Buccheri V, Velloso EDRP

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Síndrome Mielodisplásica (SMD) é uma doença clonal da medula óssea relativamente frequente em idosos. Apresentação em pacientes abaixo dos 50 anos é um evento raro e cada vez mais relacionado a alterações genéticas constitucionais, recentemente descritas com o avanço das tecnologias de sequenciamento genético. A ocorrência de fenômenos autoimunes em pacientes com SMD é descrita, sendo o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) raro dentre estes. **Caso:** Paciente de 21 anos, sexo feminino, diagnosticada com LES há 6 meses – astenia, lesões cutâneas, artrite, plaquetopenia, hipocomplementenemia e FAN positivo em altos títulos (1/2560). Dois meses depois, a despeito de corticoterapia, evoluiu com pancitopenia, investigada externamente, com aspirado medular evidenciando displasia importante das 3 séries, interpretadas como secundárias ao LES na ocasião. Recebeu pulsoterapia com metilprednisolona e Rituximabe, com melhora das manifestações do LES, mantendo, entretanto, pancitopenia [Hb = 6,9 g/dL, VCM = 89,7 eritroblastos/100 leuc, Leucócitos 4.550 (Neutrófilos = 1.200 e linfócitos = 2.500) e Plaquetas = 37 mil]. Realizada nova avaliação medular após 45 dias, persistindo as alterações displásicas nas 3 séries, com 9% de sideroblastos em anel e 0,8%

de blastos. Colhida citogenética de MO, que evidenciou monossomia do 7 em 7/12 metáfases analisadas. A biópsia de MO era hipercelular, com fibrose reticulínica grau 2, edema intersticial e alguns megacariócitos hipolobados. Discreto aumento de células com expressão de CD34 e de CD117. Esses dados permitiam definir o diagnóstico de SMD com displasia multilinhagem. Exames mostravam ausência de clone HPN, HbFetal = 0,9%, AlfaFetoproteína = 3,7 ng/mL e pesquisa de Fanconi por DEB-teste negativo. História familiar com primo com LMC em uso de Imatinibe, sem outros achados positivos. Não havia alterações fenotípicas no exame físico. A paciente persistiu em suporte transfusional por cerca de 30 dias, apresentando surgimento de blastos em periferia e 10% de blastos em MO. Iniciado Azacitidina e segue em programação de TMO aparentado. **Discussão:** Apresentamos um caso de SMD com monossomia do 7 em paciente jovem, sem história familiar. Nessa população, cada vez mais é reconhecido o papel das mutações, especialmente a deficiência do GATA2 em pacientes adolescentes com monossomia do 7, conforme descrito por Wlodarski et al. em seu recente estudo de SMD pediátrica. A presença de Anemia de Fanconi com mosaicismo somático também é uma realidade para alguns desses pacientes, além de outras mutações constitucionais descritas em casos familiares, como RUNX1, ANKRD2 e TERC/TERT. A associação de SMD com fenômenos autoimunes ocorre em 7-25% dos casos, ligada a alterações da homeostase de células T – expansões clonais de populações $CD8^+$ e redução de células T regulatórias, importantes para destruição de células autorreativas. O uso de terapia hipometilante vem como tentativa de citorredução pré-TMO, indicado no caso devido à pobre evolução dos pacientes com monossomia do 7. **Conclusão:** O diagnóstico de SMD deve ser considerado em pacientes com citopenias autoimunes com pobre resposta à imunossupressão, com a utilidade da citogenética, preponderante para o diagnóstico nesse caso. O manejo dessas manifestações autoimunes no contexto da SMD ainda é pouco estudado na literatura, devendo ser objeto de estudos adiante.

554. ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS EM CARIÓTIPOS COMPLEXOS EM SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS: TIPOS DE ANOMALIAS E FREQUÊNCIAS

Mascarenhas AB, Lira JBG, Chauffaille ML

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) constituem um grupo heterogêneo de doenças hematológicas caracterizadas por hematopoiese ineficaz, citopenia periférica e medula óssea (MO) hipercelular. As alterações citogenéticas são encontradas em cerca de 50% dos casos de SMD *de novo* e em 80% dos pacientes com SMD secundária a químio ou radioterapia. A alteração cromossômica tem valor prognóstico e pode ocorrer, em princípio, em três diferentes condições: anomalia isolada, dupla ou complexa. Os cariótipos complexos (CCs) são definidos pela ocorrência simultânea de pelo menos três alterações independentes em um único clone (mais de dois cromossomos ou mais de três pontos de quebra), estão presentes em cerca de 20% dos casos de SMD e são considerados resultado de um processo de acúmulo sequencial de alterações. O objetivo deste trabalho foi pesquisar a frequência de alterações cromossômicas complexas (CCs) em indivíduos com SMD. Foram selecionados os casos de SMD (diagnóstico confirmado por hemograma, mielograma, ferro medular, biópsia e imunofenotipagem) enviados para a realização de cariótipo de 2012 a 2016, que foi feito após cultura de amostra de medula óssea de curta duração e sem adição de mitógenos. A análise foi feita em 20 metáfases coradas por banda G e as alterações descritas conforme o ISCN 2016. Foram identificados 34 casos que apresentaram CCs. Os mais frequentes foram: deleção e monossomia dos cromossomos 5 (55,8%), 7 (32,3%), 11 (14,7%) e 20 (17,6%); trissomia do cromossomo 8 (26,4%), monossomia do cromossomo 22 (20,5%) e nulissomia do cromossomo Y (17,64%). Existe um consenso nas publicações a respeito de SMD de que cariótipos complexos caracterizam um subgrupo da doença com prognóstico desfavorável, baixa sobrevida e alta incidência de evolução para LMA, quando comparados ao cariótipo normal. Também se descreve baixa resposta ao tratamento, sugerindo resistência a drogas e progressão da doença. A análise desses cariótipos é essencial para entender essa progressão. Os dados encontrados com relação aos cromossomos envolvidos estão de acordo com a literatura. Alterações citogenéticas parecem estar envolvidas na patogênese da SMD e seu conhecimento contribui para o diagnóstico e prognóstico, bem como a seleção de drogas no tratamento. Assim, dados citogenéticos e moleculares podem contribuir para a compreensão dos cariótipos complexos, acúmulo sequencial de anomalias cromossômicas e a consequente quimiorresistência.

555. MIELODISPLASIA – EXPERIÊNCIA DA CLÍNICA ONCOHEMATO – RIO DE JANEIRO (RJ)

Teixeira R, Fernandes RA, Taveira D

Clínica Oncohemato, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: Apresentar a experiência da Clínica no diagnóstico e tratamento de Mielodisplasia. **Material e métodos:** Apresenta-se análise detalhada da casuística de Mielodisplasia, sua classificação e tratamento com agentes hipometilantes. **Resultados:** São demonstradas a validade e eficácia dos agentes Hipometilantes no tratamento da Mielodisplasia. **Discussão:** São apreciadas as mais variadas pautas de tratamento incluso com fatores de crescimento. **Conclusão:** Conclui-se pela aplicabilidade dos mesmos, às vezes, por largos períodos, evitando-se a transformação leucêmica.

556. DESAFIO DIAGNÓSTICO E RESPOSTA EXCEPCIONAL DE UM PACIENTE PORTADOR DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA COM MANIFESTAÇÕES AUTOIMUNES E CONSTITUCIONAIS EM USO DE AZACITIDINA

Frutuoso LL[a], Borges VEL[a], Rosa ABB[a], Arabi AYM[a], Vieira DLM[a], Alvarenga IBMP[a], Barbosa PA[a], Xavier FD[a,b], Ferreira FSB[a,b]

[a] *Universidade de Brasília (UnB), Brasília, DF, Brasil*
[b] *Centro de Oncologia, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo, SP, Brasil*

Objetivo: Relatar um caso de anemia refratária em paciente com fenômenos autoimunes e constitucionais tratado com azacitidina. **Material e métodos:** Revisão bibliográfica e consulta ao histórico do paciente. **Resultados:** LFS, masculino, 71 anos, com eritema nodoso, astenia, febre diária, perda de peso e anemia, iniciados em agosto de 2010. Realizou, em outro serviço, mielograma e imunofenotipagem de medula óssea, que demonstraram dispoiese em mais de 10% das linhagens branca e vermelha, cariótipo normal. Recebeu diagnóstico de "vasculite"e foi tratado com prednisona 1 mg/kg. Houve o controle da febre e, parcialmente dos sintomas constitucionais, melhora da hemoglobina, porém a febre retornava sempre que a prednisona ficava em valores abaixo de 20 mg/dia. Em 2011, após um ano de corticoterapia contínua, apresentou fratura patológica de L1, sendo encaminhado ao Hospital Sírio-Libanês em Brasília. Durante nova investigação, realizou mielograma e biópsia de medula, que apresentaram dispoiese da série vermelha e branca. Estudo citogenético e FISH sem alterações. PET TC demonstrou intensa captação em medula óssea (SUV máximo: 13 em bacia). Endoscopia e colonoscopia sem alterações. Clinicamente, mantinha sintomas constitucionais e a corticodependência para evitar febre. Foi feita a suspeita clínica de síndrome mielodisplásica (anemia refratária) com sintomas constitucionais e imunes. Iniciado talidomida 100 mg e mantido em uso de prednisona, com melhora parcial do quadro. Porém, devido à sonolência e neuropatia periférica, o paciente não tolerou a talidomida após 1 mês de uso. Trocada esta droga para azacitidina, 75 mg/m^2 por 7 dias/mês. Após três ciclos, a prednisona foi retirada, todos os sintomas resolveram e a hemoglobina está em 13,4 g/dL. A azacitidina foi passada para 5 (cinco) dias/mês e atualmente está no 45º ciclo. **Discussão:** A SMD é caracterizada por hematopoiese ineficaz e, consequentemente, por alterações qualitativas e quantitativas, podendo cursar com citopenias únicas ou mistas, deficiência funcional de células maduras do sangue, perda de regulação de células T, desarranjos do sistema imune e risco aumentado de ocorrência de leucemia mieloide aguda. A SMD ocorre em associação com fenômenos autoimunes e constitucionais em 10 a 20% dos pacientes. Nesse caso, tivemos algumas dificuldades diagnósticas, o estudo citogenético por bandeamento e por FISH não demonstraram clonalidade. Logo, o diagnóstico de SMD só poderia ser estabelecido após exclusão de vasculites primárias, síndromes paraneoplásicas, infecções granulomatosas e colagenoses. Após longo período de observação, reposta pobre à corticoterapia e o desenvolvimento de efeitos colaterais graves, suspeitou-se que o quadro sistêmico era secundário à SMD. Após ampla investigação, ausência de outro diagnóstico e a brilhante resposta clínica com azacitidina, o diagnóstico de SMD com manifestações autoimunes e constitucionais se impôs. **Conclusão:** O diagnóstico de SMD com manifestações autoimunes é um desafio clínico. As alterações morfológicas, sem a presença de clonalidade nos estudos citogenéticos, podem ser secundárias a doenças sistêmicas, como colagenoses. Após mais de um ano de observação, a ausência de outro diagnóstico e a resposta à azacitidina, o diagnóstico desse paciente pôde ser estabelecido com segurança.

557. CLASS I HISTONE DEACETYLASES INHIBITON IS INVOLVED IN QUERCETIN-INDUCED CELL DEATH

Prax MCA, Maso V, Torello CO, Saad STO

Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Epigenetic changes play a crucial role in hematological malignancies, and the protein network that regulates these mechanisms offers potential pharmacologic regulation. Quercetin (Qu) is one of the main flavonoids present in vegetables, fruit, and propolis, and is believed to exert antitumoral effects through several mechanisms: acting as antioxidant, as an apoptosis inducer, as an anti-inflammatory agent, and as a chromatin remodeler. The present study investigated the molecular mechanisms underlying the proapoptotic effects of Qu by evaluating the effect of Qu treatment on DNA methylation, post-translational histone modifications, and the miRNAs expression profile of genes related to the apoptosis pathway. This study was performed *in vivo* in two human xenograft acute myeloid leukemia (AML) models, and *in vitro* using P39 and U937 cell lines. Qu treatment almost eliminates DNMT1 and DNMT3a expression, and this regulation was in part STAT-3 dependent. The treatment also downregulated Class I HDACs. Furthermore, treatment of the cell lines with the proteasome inhibitor MG132 together with Qu prevented degradation of Class I HDACs compared to cells treated with Qu alone, indicating increased proteasome degradation of class I HDACS by Qu. Qu induced demethylation of the pro-apoptotic *BCL2L11, DAPK1*, dose and time dependent. Moreover, Qu (50 µM) treatment of cell lines for 48 h causes a total increase (accumulation) of acetylated histone 3 and histone 4, resulting in an increase of 3- to 6-fold in the promoter region of *BCL2L11, BAX, APAF1, BNIP3,* and *BNIP3L*. The authors further analyzed the mRNA expression levels of these genes. Qu treatment significantly increased the mRNA levels of all these genes when compared to control cells ($p < 0.05$). In relationship to miRNAs, Qu treatment up-regulated the expression profile of 63% (n = 17) and 24% (n = 4) (*in vitro* and *in vivo*, respectively) of the miRNAs evaluated. Further, expression levels of miR-1, miR- 206, and miR-133a and b were validated in xenograft model samples, resulting in a significant up-regulation of the expression levels in treated animals compared to controls ($p < 0.05$). In summary, these data suggest that anticancer effects of Qu may be due, in part, to DNMTs and HDAC inhibition. Downregulation of HDACs coincides with increased global H3 and H4 acetylation, as well as local hyperacetylation of H3 and H4 in the promoter region of *BCL2L11, BAX, APAF1, BNIP3,* and *BNIP3L,* leading to an up regulation of the their transcription levels. Furthermore, Qu might induce programmed cell death by up-regulation of miRNAs that target anti-apoptotic genes.

558. AVALIAÇÃO DO DÉFICIT MUSCULAR RESPIRATÓRIO EM PACIENTES IDOSOS PORTADORES DE ANEMIA – ESTUDO COMPARATIVO ENTRE SÍNDROMES MIELODISPLÁSICAS E ANEMIAS NÃO CLONAIS

Magalhaes SMM, Okubo BMR, Pinheiro RF, Matos AG, Júnior HLR, Oliveira RTG, Borges DP

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

O processo de envelhecimento está associado ao declínio gradual no desempenho do sistema respiratório. A anemia é altamente prevalente entre idosos e usualmente associada a resultados adversos. As síndromes mielodisplásicas (SMD) são um grupo heterogêneo de doenças hematológicas caracterizadas por anemia e outras citopenias. O objetivo deste estudo foi avaliar a força muscular respiratória e a função pulmonar em pacientes idosos com anemia e comparar os dados entre portadores de síndromes mielodisplásicas e anemias não clonais. Participaram do estudo indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos portadores de anemia secundária à SMD, anemia não clonal e idosos saudáveis. O volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1), capacidade vital forçada (CVF), e VEF1/CVF foram medidos por espirometria. A força muscular respiratória foi avaliada pela medição das pressões respiratórias estáticas máximas. A concentração de Hb média foi comparável entre pacientes com anemia. Foram detectadas diferenças significativas entre os pacientes com anemia e controles para a pressão inspiratória máxima (PImáx) e pressão expiratória máxima (PEmáx). O grupo portador de SMD registrou valores significativamente menores para PImáx e PEmáx em percentuais do previsto quando comparado ao grupo anemia não clonal. Para CVF e VEF1, uma diferença significativa foi encontrada em pacientes anêmicos, com valores ainda mais baixos no grupo SMD. Não foram detectadas diferenças significativas para PImáx e PEmáx ou parâmetros de espirometria quando os pacientes anêmicos foram estratificados de acordo com o grau de anemia. Um impacto negativo de anemia foi demonstrado para a força muscular respiratória e função pulmonar em especial em portadores de SMD. A presença de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e a resposta inflamatória prolongada e aberrante em pacientes com SMD são postuladas como possíveis fatores envolvidos na significativa redução da função pulmonar nesses pacientes. **Palavras-chave:** Idosos; Função respiratória; Anemia; Síndrome mielodisplásica.

559. CITOPENIA A ESCLARECER: DEFICIÊNCIA DE VITAMINA B12, CRIOAGLUTININA, NEOPLASIA LINFOIDE B INDOLENTE E SÍNDROME MIELODISPLÁSICA DE BAIXO GRAU. DIFICULDADES DIAGNÓSTICAS E REVISÃO DE LITERATURA

Silva MCA[a], Balbino AC[a], Vicari P[a], Bachal NS[b,c], Sandes AF[d], Souto EX[e], Bortolai A[a], Sthel VM[a], Franco MIF[a], Figueiredo VLP[a]

[a] *Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe), Hospital do Servidor Público Municipal (HSPM), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Centro de Hematologia de São Paulo (CHSP), São Paulo, Brasil*
[d] *Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil*
[e] *Laboratório Diagnósticos da América (DASA), São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: As Síndromes Mielodisplásicas (SMD) são um grupo de neoplasias hematológicas caracterizadas por citopenias, displasia mieloide, eritropoiese ineficaz e risco aumentado para transformação leucêmica. O diagnóstico baseia-se em achados de história clínica, avaliação morfológica do SP e MO e achados citogenético-moleculares. Quando não há aumento do número de blastos ou achados citogenéticos típicos, é fundamental rigorosa avaliação para descartar condições que possam mimetizar essas doenças (p. ex., hipotireoidismo, doenças autoimunes, outras neoplasias) e, mesmo assim, é possível persistir dúvida diagnóstica. Apresentamos caso de SMD de difícil diagnóstico. **Relato de Caso:** Mulher, 67 anos, encaminhada para avaliação de anemia e neutropenia (Hb:10,8 g/dL, VCM: 98 fl, Neutrófilos (NE):1.800/mm^3, PLT: 228.000/mm^3). Extensa investigação identificou DHL 2x Limite Normal Superior (LNS), Bilirrubina Indireta (BI) 2x LNS, B12 = 158 ng/dL, Ret = 4,5% e pesquisas de HPN e TAD negativas. Mesmo com resposição de B12, houve queda do Hb (8 g/dL), piora da macrocitose, flutuação da contagem de NE (800-1600/mm^3) e aumentos do DHL e BI. Presença de crioaglutinina (CRIO) foi identificada neste momento. Na investigação medular, foi observada displasia eritroide acentuada (SA = 5%), e a BMO mostrou hipercelularidade eritroide com áreas de infiltração paratrabecular por neoplasia linfocitária B (NLB). O cariótipo foi normal. Diagnóstico presuntivo de SMD (CRDM, IPSS INT-1) + LNH-B indolente foi feito. O quadro hematológico ficou estável por 3 anos com EPO em altas doses, quando único hemograma identificou 1% de blastos. Nova avaliação de MO apresentou 7,5% de blastos mieloides (CD13/CD117/HLA-DR/CD34), confirmando a SMD (agora IPSS-R INT) + 11% de linfócitos clonais kappa de LLC. Em 6 meses, evoluiu com necessidade transfusional de hemácias e foi iniciado tratamento com rituximabe para tratamento de CRIO secundária (2ª) à NLB. Após 3 ciclos sem resposta, nova investigação morfológica constatou transformação para Leucemia Mieloide Aguda 2ª à SMD (painel FISH para SMD/LMA: normal), sendo interrompido o tratamento com rituximabe e iniciado 5-azacitidina com redução da necessidade transfusional em 50%, NE < 500/mm^3 e plaquetas estáveis > 50.000/mm^3 após 2 ciclos. **Discussão:** A dificuldade diagnóstica desse caso se deu por não apresentar, no início do seguimento, aumento de blastos ou alteração citogenética frequente em SMD e por não ter sido possível excluir condições que simulam SMD. Vitamina B12 foi reposta sem melhora, mas persistiam a NLB e a CRIO. NLB indolentes já foram descritos em pacientes com SMD. Manifestações autoimunes em SMD podem ocorrer em até 28% dos casos. O hipotireoidismo é a mais comum (40%), seguido de artrites, vasculites e PTI. A presença de CRIO já foi descrita em 18/29 pacientes com SMD, apesar de ter sido rara a associação desta com hemólise. Não acreditamos que o CRIO tenha sido 2ª à NLB pois não houve resposta com rituximabe. É de nota que, apesar de todos esses fatores confundidores, o IPSS e o IPSS-R (Hb foi mantida em 8 g/dL com EPO) foram capazes de prever a evolução da paciente. **Conclusões:** (a) O diagnóstico de SMD pode ser difícil e depende de seguimento prolongado; (b) neste caso, o IPSS e IPSS-R foram capazes de prever a evolução clínica da SMD, mesmo na presença de NLB concomitante.

560. IL-8 AND NFKB ARE CORRELATED IN THE INFLAMMATORY RESPONSE IN MYELODYSPLASTIC SYNDROME PATIENTS

Matos AG[a], Okubo B[a], Borges DP[b], Junior HR[b], Castro MF[c], Barbosa MC[c], Goncalves RP[c], Pinheiro RF[b], Magalhaes SMM[a]

[a] *Programa Pós-graduação Ciências Médicas, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil*
[b] *Laboratório de Citogenômica do Câncer, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil*
[c] *Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil*

The pathogenesis of myelodysplastic syndromes (MDS) is complex and multifactorial, and depends on the interaction between aberrant hematopoietic cells and their microenvironment. The definite pathogenetic mechanisms are still not fully understood. **Objective:** (a) To evaluate CXC chemokine ligand 8 (CXCL8 or IL-8) plasma levels and nuclear transcription factor kappa B activation NF-kB in patients with MDS and the possible associations with clinicopathologic variables. (b) To test possible correlation between IL-8 and NF-kB. **Patients and methods:** A total of 25 adults *de novo* MDS patients (four RARS, 16 RCDM, one RAEB-I, four RAEB-II) were analyzed according to WHO classification and IPSS-R. Sex and age-matched healthy elderly volunteers were included as controls. IL-8 analysis was performed by Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay and DNA binding activity of NF-kB p65 was measured using TransAM NF-kB p65 kits®. **Results:** MDS patients showed higher level of IL-8 when compared to controls. Patients aged 75 and above also showed significant higher levels. No significant associations were found between level of IL-8 and the variables analyzed. NF-kB activity was significantly elevated in MDS patients when compared to controls, and was higher in patients older than 75 years. NF-kB activity was significantly associated with higher serum ferritin and higher percentage of blasts. The study of correlation between IL8 and NF-kB showed a significant positive correlation ($r = 0.480$; $p = 0.015$). **Discussion and conclusions:** Many unraveled specific pathways involved in the complex pathophysiology of MDS have been recently described, including aberrations in cytokines and their signaling pathways, possibly defining new targets for therapy. In this study, elevated levels of IL-8 and NF-kB were demonstrated and a significant positive correlation between them was detected, corroborating the emerging concept of the important role of the niche and deregulated inflammatory signaling in the MDS phenotype.

561. INFLUÊNCIA DE POLIMORFISMOS FUNCIONAIS NOS GENES DE REPARO DO DNA EM PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Junior HLR[a], Oliveira RTG[a], Ito MN[a], Costa MB[a], Farias IR[a], Borges DP[a], Sousa JC[a], Santos AWAD[b], Magalhaes SMM[a], Pinheiro RF[a]

[a] *Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Faculdade Maurício de Nassau (UNINASSAU), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivo: Estudos têm demonstrado que a patogênese da síndrome mielodisplásica (SMD) é um processo que envolve uma sequência de lesões genéticas no DNA, que acarretam alterações funcionais na célula e evolução para leucemia aguda. Nesse sentido, o correto funcionamento dos genes de reparo do DNA parece importante diante da presença desses clones. Dessa forma, nosso objetivo foi avaliar os níveis de expressão dos genes *ATM*, *XRCC6 e LIG4* em amostras de medula óssea de pacientes com SMD a fim de avaliar a associação com polimorfismos funcionais, rs228593, rs2267437 e rs1805388, respectivamente, para tentar detectar possíveis alterações de expressão em diversas associações clínicas. **Materiais e métodos:** Foram analisados 47 casos de SMD de acordo com suas variáveis clínico-laboratoriais. A discriminação alélica dos polimorfismos foi feita por PCR-RFLP. A expressão gênica foi realizada por qPCR, utilizando a metodologia TaqMan. Para a análise estatística, utilizamos os *softwares* GraphPad Prism e SPSS. **Resultados:** Foi detectado um aumento da expressão do gene *ATM* em pacientes de SMD de alto e muito alto risco influenciado pela presença do genótipo polimórfico AA/GA+AA quando comparados com pacientes genótipo GG. O genótipo GG do polimorfismo rs2267437 está associado ao aumento da expressão do gene XRCC6 em pacientes com medula hipercelular, diagnosticados como ARSA, e, além disso, esse genótipo polimórfico está associado a uma diminuição da expressão desse gene quando comparados com pacientes mais idosos (> 60 anos) que apresentam genótipo polimórfico CG+CC. Nas análises para o gene LIG4, identificamos que há uma forte interação entre a idade e o genótipo polimórfico TT, que causa um aumento da expressão do gene em pacientes mais velhos e, em contrapartida, uma diminuição da expressão em pacientes jovens (< 60 anos). Esse polimorfismo também foi associado à redução de expressão desse gene em pacientes que apresentavam 3 citopenias. **Discussão:** Este é o primeiro estudo a avaliar os polimorfismos funcionais dos genes de reparo do DNA em SMD. Greenberg (2012) define que o perfil de citopenias periféricas corresponde a um importante marcador prognóstico para essa doença, sendo assim, o gene LIG4 e o polimorfismo rs1805388 nos pacientes com 3 citopenias demonstram que o genótipo TT está associado a um perfil de SMD de pior prognóstico. Os resultados que relacionam o gene XRCC6 e o polimorfismo rs2267437 aos pacientes com medula hipercelular é interessante, pois corrobora o estudo de Brunning (2008) de que a SMD possui diferentes perfis clínicos, dependendo da celularidade da medula óssea. Além disso, estudos de Hopfner (2009) e Ribeiro Jr. (2013) afirmam que a proteína ATM tem um papel importante na sinalização e no reparo de danos em DSBs, e alterações no gene ATM estão relacionadas ao aumento de risco de leucemias e de SMD, corroborando o resultado que mostra que a presença do polimorfismo rs228593, relacionado ao gene ATM pode ser considerada prognóstico desfavorável para SMD. **Conclusão:** Os resultados das análises de influência dos polimorfismos funcionais na SMD realçam a importância dos polimorfismos rs228593, rs2267437 e rs1805388 na diferenciação dos níveis de expressão dos genes *ATM*, *XRCC6* e *LIG4* frente às variáveis clínicas de pacientes com SMD, representando novos alvos para o estudo da patogênese dessa doença.

562. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À ERITROPOETINA NO TRATAMENTO DE PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Amaral GP[a], Bezerra KN[a], Borges DP[a], Oliveira RTG[a], Costa MB[a], Farias IR[a], Vitoriano BF[b], Junior HLR[a], Magalhaes SMM[a], Pinheiro RF[a]

[a] *Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil*
[b] *Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza, CE, Brasil*

Objetivo: Síndrome mielodisplásica (SMD) é um grupo de doenças clonais das células progenitoras hematopoieticas caracterizada por hematopoiese ineficaz, displasias na medula óssea e citopenias no sangue periférico. A anemia e dependência transfusional estão associadas a uma redução na qualidade de vida, menor sobrevida e aumento do risco de progressão para leucemia aguda. O estudo teve como objetivo avaliar a resposta à Eritropoetina (EPO) no tratamento de pacientes portadores de SMD, associando a achados clínico-laboratoriais que possam modificar a resposta ao tratamento. **Materiais e métodos:** Foram avaliados 66 pacientes portadores de SMD tratados com EPO, no período de 2008 a 2015. A avaliação da resposta à EPO foi estratificada em: resposta boa (Aumento da hemoglobina > 2 g/dL ou diminuição em 100% da necessidade de transfusão); resposta parcial (Aumento na hemoglobina de 1 a 2 g/dL ou diminuição superior a 50% da necessidade de transfusão); ausência de resposta (Resposta menor que a parcial). O critério para definir dependência transfusional foi a necessidade de quatro concentrados de hemácias no período de pelo menos oito semanas pré-tratamento. As análises de associação das variáveis categóricas das características clínicas/laboratoriais foram realizadas pelo Teste Qui-quadrado e para variáveis contínuas foram utilizados testes não paramétricos de Mann-Whitney. Para avaliar a intensidade da força de associação dessas variáveis, foi utilizado o método de Phi e Cramer's V. A sobrevida global foi avaliada pelo método de Kaplan-Meier com pós-testes de Log-Rank (Mantel-Cox), Breslow (Generalized Wilcoxon) e Tarone-Ware. Em todo o estudo, foi considerado um nível de significância de $p < 0,05$. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS v.20.0. **Resultados:** Cerca de 42% dos pacientes apresentaram resposta a EPO, sendo 80% dos pacientes com SMD de baixo risco. Encontramos forte associação (Phi e Cramer's V de 0,67) ($p = 0,000$) entre os pacientes que respoderam ao tratamento com EPO e não eram dependentes transfusionais e entre os que não responderam ao tratamento e eram dependentes transfusionais. A hemoglobina pré-tratamento apresentou uma mediana de 10,3 g/dL para os pacientes que responderam à EPO e de 7,2 g/dL para os que não responderam ($p = 0,001$). A ferritina, no grupo que apresentou resposta à EPO, tinha uma mediana de 297 ng/mL comparada à mediana de 653 ng/mL no grupo que não respondeu ao tratamento ($p = 0,033$). Os pacientes que responderam à EPO apresentaram sobrevida media de 2.376 dias (IC de 95% 2.031 a 2.722) e os que não responderam, 1.470 (IC de 95% 1.184 a 1757) ($p = 0,035$). **Discussão:** Uma pior resposta à EPO nos pacientes com ferritina elevada se justifica pela premissa de que ferritina elevada nos pacientes com SMD geralmente está associada à dependência transfusional, e este é um predi-

tor negativo de resposta ao tratamento. Nossos resultados demonstram que a EPO foi capaz de aumentar a sobrevida de pacientes de baixo risco, enfatizando a importância dos níveis de hemoglobina como marcadores de prognóstico para a SMD. **Conclusão:** A EPO é um medicamento capaz de induzir aumento de hemoglobina em pacientes com SMD, sendo sua resposta influenciada negativamente pela presença de dependência transfusional, aumento dos níveis séricos de ferritina e menores níveis de hemoglobina.

563. ANÁLISE PROTEÔMICA DO PLASMA DE PACIENTES PORTADORES DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA UTILIZANDO LECTINAS VEGETAIS

Romero JCT, Moreira RA, Costa MB, Farias IR, Borges DP, Oliveira RTG, Santos RMARD, Sousa JC, Magalhaes SMM, Pinheiro RF

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: A Síndrome Mielodisplásica (SMD) é um grupo heterogêneo de doenças clonais nas células-tronco hematopoiéticas caracterizadas por citopenias periféricas e risco de evolução para leucemia aguda. Avaliamos os subgrupos Anemia Refratária com Sideroblasto em Anel (ARSA), de baixo risco, e Anemia Refratária com Excesso de Blasto (AREB), de alto risco, com o objetivo de identificar novos biomarcadores. **Materiais e métodos:** Foram utilizadas 30 amostras de plasma da medula óssea, sendo 10 de pacientes portadores de subtipo ARSA, 10 AREBs e 10 controles. Os plasmas foram submetidos a imunodepleção, cromatografia de afinidade com lectina α-D-galactose-ligante de sementes *Artocarpus incisa* imobilizada em SepharoseTM, concentradas e digeridas para posterior análise por espectrometria de massa (proteômica *bottom up*). O cálculo da razão entre os grupos foi realizado pelos níveis de expressão das proteínas através do programa Expression^{E}. **Resultados:** Ao comparar o grupo ARSA com o grupo controle, foram encontradas 19 proteínas hiperexpressas nos dois grupos, tais como Alfa-2 Macroglobulina (A2M), Afamin (AF), Haptoglobina (Hp), Apolipoproteina A-I (APOA1), Complemento fator B (CFB), destacando-se a Clusterina (CLU), proteína relacionada com a proliferação celular, regulação de sistema complemento, apoptose e regulação imunológica. Ao comparar o grupo AREB com o grupo controle, encontramos 32 proteínas comuns, dentre estas, 12 proteínas apresentaram-se como hiperexpressas, por exemplo, a Pregnancy Zone (PZP), a Hemopexina (HPX) e a Vitronectina (VTN), que promovem tumorigênese. Ao compararmos o grupo ARSA com AREB, destacam-se 7 proteínas comumente expressas, a Vitronectina (VTN), Fibrinogênio (FGA), Pregnancy Zone (PZP), Cininogênio (KNG1), Cadeia de Imunoglobulina Lambda (IGLL1), Complemento fator Cb4 (Cb4) e Hemopexina (HPX). **Discussão:** Lectinas são proteínas não imunológicas capazes de se ligar a diversos tipos de carboidratos de membranas celulares. Fomos capazes de detectar possíveis novos biomarcadores para SMD ainda não descritos. Como destaque, podemos citar a clusterina, uma proteína citoprotetora, hiperexpressa na tumorigênese e associada à progressão de várias neoplasias, como linfoma anaplásico de células grandes, câncer de mama e próstata. Este é o primeiro estudo em que se demonstra hiperexpressão dessa proteína em SMD. Também detectamos hiperexpressão de vitronectina tanto em ARSA como em AREB. A vitronectina é considerada a controladora master da matriz extracelular, sendo descrita como a proteína que define, no estroma, como e quando uma série de outras proteínas devem atuar. Esses resultados também sugerem que devemos considerar a possibilidade de um processo de glicosilação como uma modificação pós-traducional de proteínas em pacientes portadores de SMD. Essa ideia pode ser aventada, pois muitas das proteínas detectadas em nosso trabalho não são comumente descritas como hiperexpressas em SMD quando do uso de outras metodologias. **Conclusão:** O uso de lectinas com posterior análise por espectrometria de massa (proteômica *bottom up*) é uma metodologia de análise global de proteínas que se apresentou factível quando da análise de plasma de pacientes com SMD, sendo capaz de detectar possíveis novos biomarcadores como a clusterina e a vitronectina.

564. ALTERAÇÕES DE EXPRESSÃO DOS GENES DE REPARO DO DNA E GENES REGULADORES DA RESPOSTA IMUNE INATA ENFATIZAM A DIFERENTE PATOGÊNESE DA SMD HIPOCELULAR

Junior HLR, Oliveira RTG, Sousa JC, Bezerra KN, Borges DP, Costa MB, Farias IR, Silva BA, Magalhaes SMM, Pinheiro RF

Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

Objetivo: Síndromes Mielodisplásicas são um grupo de doenças clonais caracterizadas por citopenias refratárias, hematopoiese ineficaz e risco de transformacão em LMA. De acordo com a OMS, 10% dos casos de SMD apresentam medula hipocelular, caracterizando a SMD hipoplásica (hSMD), uma entidade com patogênese diferente (mecanismo imune) que envolve, mais comumente, pacientes jovens e que respondem ao tratamento com ATGAM. Mutações são encontradas em até 80% dos casos de SMD, enfatizando a importância dos genes de reparo. Foi demonstrada que a resposta a hipometilantes em SMD é decorrente da ativação imune de diversas vias de interferon (IRF) após ativação de retrovirus endógenos. O objetivo deste estudo foi avaliar a expressão de genes de reparo de DNA e a família de genes IRFs (controladores master do sistema imune) em pacientes com hSMD. **Metodologia:** Avaliamos 119 amostras de pacientes diagnosticados no HUWC/UFC coletadas após consentimento no período de 2008 a 2014. Dez doadores de medula foram controles saudáveis. Analisamos as expressões dos genes reguladores de Interferon (*IRF-1, IRF-2, IRF-3, IRF-4, IRF-5, IRF-6, IRF-7, IRF-8 e IRF-9*) e genes relacionados a reparo do DNA (*ATM, BRCA1, BRCA2* e *LIG4*) por qPCR com metodologia *TaqMan*. Os níveis de expressão foram analisados pelo método de 2^{Cq}. O *outliers* acima de 3 DPS foram removidos. Nível de significância foi considerado $p < 0,05$. Para cálculo da análise de razão de chances de SMD, utilizamos o *software Cutoff Finder*. **Resultados:** hSMD foi detectada em 14% dos casos, 17% apresentavam medula normocelular e 69%, medula hipercelular. Pacientes com hSMD apresentaram hiperexpressão do gene *IRF-1* em relação aos casos de medula normo e hipercelular ($p = 0,018$). Não detectamos diferenças significativas de expressão dos demais genes IRFs em pacientes com hSMD em comparação a normo e hipercelular. Com o uso do *Cutoff Finder* e regressão logística multinomial, detectamos maior razão de chances de hSMD em pacientes com menor expressão do BRCA2 ($p = 0,004$, OR = 12.500; IC de 95% = 2.190-71.363). Pacientes com hSMD apresentaram maior incidência de alterações cromossômicas (71% x 39% nomo + hipercelular) e menor expressão dos genes *ATM* ($p = 0,0268$; IC de 95% = 0,005891-0,0006105) e *LIG4* ($p = 0,0199$; IC de 95% = 0,001239-0,0001663), sinalizador e executor de reparos do DNA, respectivamente. **Discussão:** Este é o primeiro estudo a avaliar concomitantemente genes relacionados à via do reparo do DNA e genes reguladores das vias de IRFs em pacientes com hSMD. Demonstramos que há alterações significativas nas expressões de genes de reparo do DNA em pacientes com hSMD e que possivelmente a menor expressão de *ATM,* o gene sinalizador de lesão na dupla fita do DNA, está associada ao fato de que esses pacientes apresentaram maior incidência de alterações cromossômicas. Detectamos um significativo aumento de expressão do IRF-1 em pacientes com hSMD e, diante do conhecimento de que esse gene atua aumentando a expressão de TGF-b e ativação de células NK, consideramos que esse gene deve ser avaliado como um possível biomarcador e que há a necessidade de estudos *in vitro* que avaliem a sua rede de interações. **Conclusão:** Alterações de expressão de genes de reparo do DNA e de genes ativadores das vias de IRFs são eventos associados à patogênese da hSMD.

565. TRANSLOCAÇÃO T (1;13) (Q32;Q12) EM SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICA

Monteiro FS[a], Carvalho-Salles AB[b], Ricci OJ[c], Fett-Conte AC[d]

[a] *Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*

[b] *Laboratório de Genética, Hemocentro de São José do Rio Preto, Fundação Faculdade Regional de Medicina (FUNFARME), São José do Rio Preto, SP, Brasil*

[c] *Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), Hemocentro de São José do Rio Preto, Fundação Faculdade Regional de Medicina (FUNFARME), São José do Rio Preto, SP, Brasil*

[d] *Departamento de Biologia Molecular, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*

A síndrome hipereosinofílica (SH) é formada por um grupo de doenças caracterizado por eosinofilia capaz de causar danos em diversos órgãos. A contagem absoluta de eosinófilos (AEC) periódica de sangue periférico ou medula óssea é o que define a gravidade da doença em leve (AEC 500-1.500/mm^3), moderada (AEC 1.500-5.000/mm^3) e grave (AEC > 5.000/mm^3), associada à presença de lesão tecidual mediada por eosinófilos, excluindo-se causas secundárias. Os sistemas mais comumente envolvi-

dos com a SH são o hematológico, cutâneo, cardiovascular, pulmonar e neurológico, entre outros. Em 11% dos pacientes com SH da linhagem mieloproliferativa, a região q12 do cromossomo 4 é deletada, o que resulta na fusão gênica FIP1L1/PDGFRA. O objetivo é relatar uma paciente com 65 anos de idade atendida no Serviço de Hematologia com história de prurido há um ano, com aparecimento de livedo reticular espalhado pelo corpo. Foram realizados exames que evidenciaram eosinofilia grave com aparente acometimento de pele, diagnosticada como síndrome hipereosinofílica. A biópsia de pele apresentou mastocitose. A biópsia de medula mostrou hiperceluraridade granulocítica com eosinofilia e fibrose grau II/III. A investigação molecular para PDGFRa-FIP1L1 foi negativa. Foi solicitada análise citogenética de células da MO para exclusão de possíveis anormalidades cromossômicas relacionadas a outras doenças hematológicas. A análise de 20 células, cultivadas por 24 horas sem estimulação mitogênica e submetidas ao bandamento GTG, revelou a translocação t (1;13) (q32;q12) em 50% das metáfases. Trata-se de um achado inédito, embora a t (1;13) envolvendo outros pontos de quebra já tenha sido descrita em linfoma de células B. Não houve evolução para doença neoplásica e o diagnóstico de síndrome hipereosinofílica para a paciente relatada foi mantido. A alteração observada nas células da MO, associada à ausência da fusão PDGFRa-FIP1L1, não permite descartar que o achado esteja envolvido na etiopatogenia da afecção.

566. INVESTIGAÇÃO CITOGENÉTICA DE 236 AMOSTRAS DE MEDULA ÓSSEA DE PACIENTES COM HIPÓTESE DIAGNÓSTICA DE SÍNDROME MIELODISPLÁSICA

Monteiro FS[a], Freitas-Favaro PC[b], Carvalho-Salles AB[c], Ricci OJ[d], Fett-Conte AC[e]

[a] *Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[c] *Laboratório de Genética, Hemocentro de São José do Rio Preto, Fundação Faculdade Regional de Medicina (FUNFARME), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[d] *Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), Hemocentro de São José do Rio Preto, Fundação Faculdade Regional de Medicina (FUNFARME), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[e] *Departamento de Biologia Molecular, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*

Síndrome Mielodisplásica (SMD) refere-se a um grupo de doenças com alterações clonais das células hematopoiéticas caracterizado por citopenias, displasia em uma ou mais linhagens celulares mieloides e hematopoiese ineficaz. De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde, a frequência de progressão para Leucemia Mieloide Aguda (LMA) varia com o subtipo da doença, considerando aspectos específicos. O diagnóstico geralmente é realizado com base no estudo morfológico das células da medula óssea (MO), mielograma, biópsia e avaliação cariotípica. Os achados citogenéticos possibilitam a conclusão diagnóstica, auxiliam na predição do prognóstico, na escolha terapêutica e na avaliação da resposta ao tratamento. O objetivo deste estudo foi investigar alterações cromossômicas em amostras de MO de pacientes com suspeita diagnóstica de SMD *de novo*, atendidos de janeiro de 2012 a janeiro de 2016 no Hemocentro de São José do Rio Preto. As amostras de MO foram cultivadas por 24 horas, sem estimulação mitogênica, submetidas ao bandamento GTG, e cerca de 20 metáfases de cada caso foram analisadas por pelo menos dois observadores. Foram analisadas 236 amostras, das quais apenas 62 (26,27%) tiveram o diagnóstico confirmado da doença. Dos pacientes com diagnóstico confirmado, 50 (80,7%) apresentaram cariótipos normais e 16 (25,8%) mostraram anormalidades cromossômicas. As alterações encontradas envolveram os cromossomos 1, 3, 5, 7, 10, 11, 20 e Y, e foram caracterizadas como del (5q) (11,29%), monossomia do cromossomo 7 (1,61%), nulissomia do Y (6,45 %), del (20q) (3,22%), trissomia do 10 (1,61%) e cariótipos complexos (3,22%), envolvendo os mesmos cromossomos. A del (5q) foi a alteração mais comumente observada (9,7%). A deleção parcial do braço longo do cromossomo 5 é descrita como a anormalidade cromossômica mais frequente, presente em 10% a 15% dos pacientes com diagnóstico de SMD *de novo*, o que está de acordo com o observado neste estudo. As demais alterações cromossômicas identificadas também já foram isoladamente descritas, porém não nas combinações complexas inéditas observadas. A baixa frequência de casos confirmados possivelmente está relacionada à conduta de solicitação de análise citogenética entre os primeiros testes laboratoriais solicitados aos pacientes em risco de SMD. A avaliação citogenética permitiu identificar alterações cromossômicas frequentes e raras, auxiliando no diagnóstico, prognóstico e tratamento dos doentes.

567. INVESTIGAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA DO TIPO CITOPENIA REFRATÁRIA COM DISPLASIA DE MULTILINHAGENS

Caetano VLS[a], Lacerda MB[a], Monteiro FS[b], Freitas-Favaro PC[a]

[a] *Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*

O objetivo deste estudo foi realizar a investigação da evolução clínica de pacientes diagnosticados com Síndrome Mielodisplásica primária, do tipo CRDM, comparando com o prognóstico. Foi realizado um estudo retrospectivo de 50 pacientes, previamente confirmado o diagnóstico de SMD de acordo com a classificação da OMS, sem tratamento químio e/ou radioterápico, SMD primária. Os indivíduos foram agrupados de acordo com o tipo de SMD através da análise do cariótipo, do hemograma, da biópsia da medula óssea e do mielograma, no diagnóstico, e os pacientes com CRDM foram avaliados. Esses dados foram comparados após cerca de três anos e, a partir dos mesmos, foi realizado o estudo da investigação da evolução clínica dos pacientes. Entre os pacientes iniciais, 29 foram classificados com o tipo CRDM. Destes, 17 são do sexo feminino (58,62%) e 12, do sexo masculino (41,37%). A proporção de mulheres para homens é de 1,4:1, e com idade média de 54,2 anos (variação 4-83). Apenas quatro pacientes apresentaram alterações no cariótipo (17,24%), em dois casos, apresentaram hipodiploidia, um caso apresentou deleção do cromossomo 20, e outro caso apresentou cariótipo complexo. Após os três anos, não houve alteração nos cariótipos. Em um paciente o resultado do cariótipo foi inconclusivo e não houve repetição. Ao final do terceiro ano, as análises laboratoriais e clínicas foram feitas novamente. No mielograma e biópsia da medula óssea, 13 pacientes desenvolveram hipocelularidade global (44,82%), cinco pacientes apresentaram normocelularidade (17,24%), quatro pacientes desenvolveram hipocelularidade (13,79%), dois pacientes revelaram-se com dispoeses em todos os setores (6,89%), e as outras alterações foram apresentadas apenas por um paciente cada uma (3,44%): dispoeses apenas no setor megacariocítico, hipoplasia eritroblástica e megacariótica, hipocelularidade com plasmocitose leve/moderada, moderada hiperplasia megacariocítica. Não havia dados sobre o exame de um paciente (3,44%). Analisando o hemograma, foi observada leucopenia em sete pacientes, foi apresentada linfocitose em quatro pacientes, plaquetopenia em três pacientes, e pancitopenia e leucocitose leve em um paciente cada uma. Dentre todos os pacientes analisados, apenas um foi a óbito (3,44%) nesse período. O último mielograma apresentava hipocelularidade global e, no cariótipo, não apresentava alteração cromossômica, permanecendo com o mesmo diagnóstico. A evolução desse tipo é bastante variada, dependendo do número de citopenia, do grau de displasia, da natureza e da complexidade das alterações genéticas. A frequência de evolução para LMA é cerca de 10% em dois anos. Este estudo apresentou cerca de metade de seus pacientes com SMD do tipo CRDM com mais de 60 anos, caracterizando uma doença de indivíduos idosos. Entretanto, foi observada uma proporção maior de CRDM comparado com os dados observados em outros estudos.

568. INVESTIGAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DE PACIENTES COM SÍNDROME MIELODISPLÁSICA DOS TIPOS ANEMIA REFRATÁRIA COM EXCESSO DE BLASTOS DO TIPO 1 E 2

Lacerda MB[a], Caetano VLS[a], Monteiro FS[b], Freitas-Favaro PC[a]

[a] *Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos (UNILAGO), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[b] *Departamento de Biologia, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas (IBILCE), Universidade Estadual Paulista (UNESP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*

O objetivo deste estudo foi investigar a evolução clínica de pacientes com Síndrome Mielodisplásica Primária dos tipos AREB 1 e 2 avaliando o prog-

nóstico. Previamente, 50 pacientes com um diagnóstico confirmado de SMD de acordo com a classificação da OMS, sem tratamento químio e/ou radioterápico, SMD primária, foram analisados. Através da análise do mielograma, hemograma, biópsia da medula óssea e cariótipo, os pacientes foram separados de acordo com o tipo de SMD, e os AREB 1 e 2 foram avaliados. Após três anos, foi realizado o estudo da investigação da evolução clinica dos indivíduos em comparação aos dados iniciais. Entre os pacientes iniciais, 20 foram classificados como Anemia Refratária com Excesso de Blastos, e, destes, 12 com AREB-1 e oito com AREB-2. A média de idades desses pacientes foi de 53,05 anos. Nos pacientes classificados como AREB-1, a idade média foi 52,75 anos, entre os casos com AREB-2 foi de 53,5 anos. Foram observadas oito mulheres (40%), sendo a idade mais alta 74 anos e a mais baixa três anos. Entre os homens, 12 (60%) pacientes, a maior idade foi 76 anos e a menor 22 anos. Em AREB 1, foram encontradas sete (58,3%) mulheres, com idades entre 3 e 70 anos, e cinco (41,7%) homens, com idades entres 41 e 70. Em análise de AREB 2, observou-se uma (12,5%) mulher, com 74 anos, e sete (87,5%) homens, variando a idade entre 22 e 76. Na análise citogenética, apenas dois (10%) pacientes apresentaram alterações no cariótipo, sendo as duas alterações causadas por perda cromossômica. Após três anos, não houve alterações nos resultados citogenéticos. Analisando o mielograma e a biópsia de MO, foram observados 10 (50%) pacientes com hipocelularidade global, quatro (20%) pacientes com hipocelularidade, dois (10%) pacientes com normocelularidade e displasia celular, um (5%) paciente com dispoese no setor megacariocítico, um (5%) paciente com dispoese em todos os setores e dois (10%) não apresentaram resultados nessa análise. No hemograma, a pancitopenia foi encontrada em três pacientes, leucopenia também em três pacientes, neutropenia observada em um paciente, leucocitose em um paciente e um hemograma não apresentou alterações. De todos os indivíduos com AREB-2, apenas um paciente evoluiu para LMA. Metade dos pacientes de SMD classificados com o tipo AREB 1 e 2 apresentou idade maior que 60 anos, caracterizando uma doença de idosos. Segundo estudos, a média de incidência do tipo AREB em SMD é de 40%, assim como observado neste estudo, em que 20 pacientes, dentre os 50 analisados primeiramente, apresentaram essa classificação. Com exceção do paciente que evoluiu para LMA, todos os pacientes, após três anos, continuaram com o diagnóstico de AREB de acordo com a classificação da OMS, evidenciando que o prognóstico para doentes com AREB é extremamente heterogêneo, mesmo sendo classificado como prognóstico ruim, e pode ser, portanto, significativamente afetado pelas características intrínsecas da doença. A hipocelularidade observada nos tipos de SMD apresenta significado clínico e é mais frequente nos tipos AREB 1 e 2. Geralmente, indivíduos com AREB 1 e 2 têm pior prognóstico. AREB tem maior probabilidade de evoluir para LMA, com sobrevivência média inferior a 24 meses. Anemia Refratária com excesso de blastos 1 e 2 é classificada como de alto risco segundo IPSS.

MIELOMA MÚLTIPLO

569. PHASE III RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF DARATUMUMAB, BORTEZOMIB, AND DEXAMETHASONE (DVD) VERSUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE (VD) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): CASTOR STUDY

Palumbo A[a], Chanan-Khan AAA[b], Weisel K[c], Nooka AK[d], Masszi T[e], Beksac M[f], Spicka I[g], Hungria VTM[h], Munder M[i], Mateos MV[j], Mark TM[k], Qi M[l], Schecter JM[m], Amin H[m], Qin X[n], Deraedt W[o], Ahmadi T[p], Spencer A[q], Sonneveld P[r]

[a] *University of Torino, Torino, Italy*
[b] *Mayo Clinic Florida, Jacksonville, United States*
[c] *Universitaetsklinikum Tuebingen der Eberhard-Karls-Universitaet, Tubingen, Germany*
[d] *Emory University Winship Cancer Center, Atlanta, United States*
[e] *Fovarosi Onkormanyzat Szent Laszlo Korhaza, Hematologia, Budapest, Hungary*
[f] *Ankara Universitesi Tip Fakultesi, Ankara, Turkey*
[g] *Vseobecna Fakultni Nemocnice V Praze, Prague, Czech Republic*
[h] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*
[i] *University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Third Department of Medicine, Mainz, Germany*
[j] *University Hospital of Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain*
[k] *New York Presbyterian Weill Cornell Hospital, New York, United States*
[l] *Janssen Research and Development, LLC, Raritan, United States*
[m] *Janssen Research & Development, Raritan, United States*
[n] *Johnson and Johnson, Philadelphia, United States*
[o] *Janssen Research R&D, Belgium*
[p] *Janssen Research, Development, Spring House, United States*
[q] *Alfred Hospital, Melbourne, Australia*
[r] *Erasmus Medical Center, Rotterdam, Netherlands*

Background: Daratumumab (D), a human anti-CD38 IgGκ mAb, induces profound and durable responses with a favorable safety profile in RRMM patients. The authors report a pre-specified interim analysis of the first randomized controlled study of D (CASTOR; NCT02136134). **Methods:** Patients with ≥ 1 prior line of therapy were randomized (1:1) to eight cycles (q3w) of bortezomib (V)/dexamethasone (d) (V: 1.3 mg/m2sc on days 1, 4, 8, 11; d: 20 mg po on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) ± D (16 mg/kg iv qw in cycles 1-3, day 1 of Cycles 4-8, then q4w until progression). The primary endpoint was PFS. **Results:** 498 patients (DVd, 251; Vd, 247) were randomized. Baseline demographics and disease characteristics were well balanced. Patients received a median of two prior lines of therapy (range 1-10). 66% received prior V; 76% received prior IMiD; 48% received prior PI and IMiD; 33% were IMiD-refractory; 32% were refractory to last line of prior therapy. With median follow-up of 7.4 months, D significantly improved median PFS (61% reduction in risk of progression) and TTP for DVd *vs.* Vd (Table). D significantly increased ORR (83% *vs.* 63%, p < 0.0001), and doubled rates of ≥ VGPR (59% *vs.* 29%, p < 0.0001), and ≥ CR (19% vs. 9%, p = 0.0012) for DVd *vs.* Vd, respectively; median duration of response was NR *vs.* 7.9 months, respectively. The most common (> 25%) AEs (DVd, Vd) were thrombocytopenia (59%, 44%), peripheral sensory neuropathy (47%, 38%), diarrhea (32%, 22%), and anemia (26%, 31%). The most common grade 3/4 AEs (> 10%) were thrombocytopenia (45%, 33%), anemia (14%, 16%), neutropenia (13%, 4%). 7% and 9% of patients discontinued due to a TEAE, respectively. D-associated infusion-related reactions (45% of patients) mostly occurred during the first infusion; most were grade 1/2 (grade 3/4, 9%, 0%). **Conclusions:** D significantly improved PFS, TTP, and ORR in combination with Vd *vs.* Vd alone. DVd doubled both VGPR and sCR/CR rates *vs.* Vd alone. The safety of DVd is consistent with the known safety profile of D and Vd. The addition of D to Vd should be considered a new standard of care for RRMM patients currently receiving Vd alone.

570. PAINEL FISH MIELOMA MÚLTIPLO COM SELEÇÃO DE CÉLULAS CD138 POSITIVAS: ANÁLISE DE 71 CASOS

Campêlo DHC, Borri D, Ratis CA, Safranauskas RMSO, Castro ABM, Carneiro LF, Picollo PF, Nogueira FM, Velloso EDRP

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Avaliar os resultados em 71 casos consecutivos de painel FISH Mieloma Múltiplo (MM), após sua validação em laboratório de citogenética de rotina. **Casuística e métodos:** De 01/2015 a 04/2016, foram processadas 71 amostras de medula óssea para estudo FISH MM [5 sondas Cytocell® para amplificação 1q (*CKS1B*), deleção 13q (*RB1*), deleção 17p (*TP53*), t (4;14) (fusão gênica *FGFR3-IGH*) e t (14;16) (fusão gênica *MAF-IGH*)] após seleção de células CD138 positivas (*kit* EasySep Human WB and BM CD138 Positive Selection cocktail), em protocolo previamente validado no laboratório, recomendações do European Myeloma Network. Em 59 casos, também foi realizado cariótipo. As amostras foram categorizadas de acordo com a presença ou não de população plasmocitária clonal (PCl) por estudo imunofenotípico (Grupo 1: com PCl; Grupo 2: ausência de PCl; Grupo 3: desconhecido). Analisou-se para o total de casos e para cada grupo a incidência de anormalidades no painel FISH e no cariótipo. **Resultados:** 39 (55%) amostras de pacientes do sexo masculino, mediana de 64 (28-83) anos. Houve falha em 9 (2,5%) das 355 reações de hibridação. 56 (78,9%) realizaram simultaneamente mielograma (média plasmócitos 16%) e imunofenotipagem (média 5,6% plasmócitos clonais). No grupo total, observou-se: 52,9% de exames de FISH alterados, sendo 30% amplificação 1q, 21,4% del13q, 8,6% del17p, 2,9% t (14;16), 1,5% t (4;14), além de 7,2% de outras translocações IGH e 5,9% de monossomia IGH. No grupo 1 (n = 50), observaram-se,

respectivamente, as taxas de: 67,4%, 36,2%, 25,5%, 12,8%, 4,4%, 2,3%, 11,1% e 6,7%. No grupo 3 (n = 16), observaram-se 43,8% de amostras com alteração (25% amplificação 1q, 18,8% del13q e 6,3% monossomia IGH). Não foram observadas anormalidades no grupo 2 (n = 8). Anormalidades clonais ao cariótipo foram observadas em 6 casos dentre os 59 cariótipos realizados (10,2%), sendo 5 (11,9%) em amostras pertencentes ao grupo 1 (n = 42) e uma (10%) ao grupo 3 (n = 10). Todos apresentaram cariótipo complexo. O FISH mostrou-se normal em apenas 1 caso, no qual apenas del13q e del17p foram pesquisadas. **Conclusões:** A análise genética, particularmente o FISH, tem papel fundamental no prognóstico e orientação de terapêutica no Mieloma Múltiplo (MM). Este estudo mostra: O teste de FISH com seleção de células CD138+ tem baixa taxa de falha, mesmo na vigência de amostras com baixo percentual de plasmócitos; A incidência de anormalidades detectadas pelo painel FISH foi de 67% e de 11,9% ao cariótipo (dados um pouco inferiores aos publicados); As anormalidades mais observadas foram amplificação 1q (34,8%) del13q (26,1%), del17p (13%). Anormalidades IGH foram observadas em 22,7% (sendo 4,5% com t (14;16%)); Apesar da baixa sensibilidade do cariótipo, em alguns casos, podem ser observadas outras anormalidades clonais não detectadas neste painel de FISH.

571. SERUM FREE LIGHT CHAIN ASSAYS, NOT TOTAL LIGHT CHAIN ASSAYS, ARE THE STANDARD OF CARE IN THE ASSESSMENT OF MONOCLONAL GAMMOPATHIES

Hungria VTM[a], Kampanis P[b], Allen S[b], Drayson M[c], Plant T[c], Crusoe E[a], Peres AL[a], Cury P[a], Sampaio M[a], Soares EM[d], Harding S[b]

[a] *Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *The Binding Site Group Ltd, Birmingham, United Kingdom*
[c] *Division of Immunity and Infection, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom*
[d] *The Binding Site, São Paulo, SP, Brazil*

Introduction/Objectives: Polyclonal serum free light chain assays (sFLC) identify epitopes on the Kappa (K) or Lambda (L) light chain component of the immunoglobulin that are only exposed when not bound to their heavy chain partner. Since 2006, the assays have been included in international guidelines for detection of monoclonal gammopathies. Total light chain (TLC) assays measure both free and bound K or L light chains, and are not included in guidelines. Surprisingly, there has been a paucity of evidence to compare the performance of the two assays in light chain multiple myeloma (LCMM). **Material and Methods:** Sera from 102 blood donors and 114 LCMM patients (11 presentation, 103 follow-up) were available. The sera were analyzed retrospectively with K and L sFLC assays (Freelite_, The Binding Site, UK), K and L TLC assays (Beckman Coulter, USA), serum protein electrophoresis, and immunofixation electrophoresis (SPE and IFE; Sebia, France). Manufacturers' normal ranges were used to determine light chain clonality (Freelite K/L sFLC ratio 0.26-1.65; K/L TLC ratio 1.53- 3.29). **Results:** At presentation, an abnormal K/L sFLC ratio was present in all 11 LCMM patients. In comparison, an abnormal K/L TLC ratio was present in 2/11 LCMM patients. The diagnostic sensitivity and specificity of both light chain assays either alone or in combination with SPE is shown in Table 1. sFLC assessment identified clonality in 80/103 LCMM patients' sera taken at various time points during follow up. In 22 patients with a normal K/L sFLC ratio, a negative IFE confirmed the absence of monoclonal protein. In comparison, the TLC assay identified clonality in 26/103 follow-up sera. **Discussion:** In this study the TLC assay failed to detect a monoclonal light chain in 82% of LCMM patient sera at presentation, adding little to SPE alone, which is known to be insensitive for the detection of LCMM. In comparison, all LCMM patients were correctly identified using sFLC assays. During follow up, only one-quarter of samples in which a monoclonal protein was identified by the sFLC assay were abnormal using the TLC assay. **Conclusion:** This finding confirms the insensitivity of the TLC assay for monitoring LCMM. In conclusion, light chain assays differ greatly in their ability to diagnose and monitor LCMM. It is recommended that physicians and laboratorians are aware of these differences, and adhere to international guidelines recommending SPE/sFLC analysis to screen for monoclonal gammopathies other than AL amyloidosis.

572. SERUM FREE LIGHT CHAIN CHANGES OFFER A MORE ACCURATE ASSESSMENT OF RESPONSE TO THERAPY THAN BENCE-JONES PROTEIN URINE EXCRETION MEASUREMENTS IN MULTIPLE MYELOMA

Dejoie T[a], Attal M[b], Moreau P[c], Harousseau L[d], Soares EM[e], Avet-Loiseau H[b]

[a] *Laboratoire de Biochimie spécialisée, CHU de Nantes, Nantes, France*
[b] *Institut Universitaire du Cancer, Toulouse, France*
[c] *University Hospital of Nantes, Nantes, France*
[d] *Haematology, Centre Anticancereux Rene Gauducheau, Saint Herblain, France*
[e] *The Binding Site, São Paulo, SP, Brazil*

Background/Objectives: IMWG guidelines recommend serum free light chain (sFLC) measurements as a replacement for 24 h urine at diagnosis; however, with the exception of oligosecretory disease, the assay is not recommended for monitoring multiple myeloma (MM). The authors compare the sensitivities of FLC and 24 h urine and comment on their reliability for monitoring patients. **Patients and Methods:** This study analyzed serum FLC and FLC levels in sequential sera from 25 light chain (LCMM) and 157 intact immunoglobulin (IIMM) patients enrolled in the IFM 2007-02 MM trial. Results were compared to serum and urine protein electrophoresis (SPE, UPE) and immunofixation (sIFE, uIFE). IMWG guidelines were used to define measurable disease and to assign responses. Concordance between methods for response assessment was investigated using weighted kappa (WK) analysis. **Results:** At presentation all 25 LCMM patients had measurable disease by both sFLC (iFLC 3,620 [689-22,000] mg/L) and UPE (1,940 [490-42,000] mg/24 h), although correlation between methods for FLC measurements was poor (r = 0.27). Responses assigned by sFLC and UPE were concordant in 11/25 (44%) patients. Among the remaining 14 patients, in 7/14 UPE and uIFE became negative whilst the FLC ratio remained abnormal, in 3/14 patients FLC identified relapse while UPE was negative or indicated response, and in 2/14 patients FLC reported stable disease whilst UPE identified response and subsequent relapse. **Discussion:** Overall concordance between assays for response assessment was moderate (WK [95% CI]: 0.59 [0.36-0.82]). In IIMM patients, 98/157 (62%) had measurable disease by sFLC (iFLC 483 (101-15,600) mg/L) and 55/157 (35%) by UPE (1,000 (210-9,200) mg/24 h). In 53/157 (34%) patients with measurable disease by both methods, sFLC ratios normalised in 14/53 patients while uIFE became negative in 33/53 patients. WK showed better agreement for response assignment between SPE/sIFE and sFLC measurements (WK [95% CI]: 0.63 [0.48-0.79]; substantial agreement) than with urine tests (0.49 [0.27-0.72]; moderate agreement). Finally, 5/157 IIMM patients were oligosecretory and had measurable levels of disease by both UPE and sFLC. In all five patients UPE became negative by cycle 2; however, an abnormal sFLC ratio and positive sIFE indicated persistent disease. **Conclusions:** sFLC was a more sensitive tool and showed greater concordance with sIFE/SPE than urine assessment during monitoring of LCMM and IIMM patients.

573. COMPARISON OF THE PERFORMANCE OF THE NEWLY DEVELOPED IGA HEAVY CHAIN/LIGHT CHAIN IMMUNOASSAYS WITH SERUM PROTEIN ELECTROPHORESIS AND NEPHELOMETRIC TOTAL IGA MEASUREMENTS FOR MONITORING IGA MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Berlanga O[a], Alvi A[a], Carr-Smith H[a], Soares EM[b], Harding S[a]

[a] *The Binding Site Group Ltd, Birmingham, United Kingdom*
[b] *The Binding Site, São Paulo, SP, Brazil*

Introduction and Objectives: Serum protein electrophoresis (SPE) and total immunoglobulin measurements are recommended to quantify monoclonal immunoglobulins (M-Ig) for monitoring multiple myeloma (MM) patients. However SPE measurements may be inaccurate at low M-Ig concentrations or when the M-Ig comigrates with other serum proteins. Total IgA (tIgA), although accurate, cannot distinguish between monoclonal and polyclonal immunoglobulin components. Novel heavy/light chain immunoassays (HLC) may provide an alternative method to accurately quantify M-Ig. The authors herein assess the performance of these assays for monitoring MM patients.

Materials and methods: Presentation and follow-up sera from 61 IgA MM patients (37 IgA, 24 IgA) were measured for HLC IgA and IgA using Hevylite immunoassays (The Binding Site Group Ltd., Birmingham, UK). Results were compared to published HLC reference ranges (IgA (g/L): 0.48-2.82, IgA (g/L): 0.36-1.98, IgA/IgA: 0.80-2.04), historic SPE, immunofixation, and tIgA concentrations. Quantitative results were compared using Pearson's correlation. Responses were assigned following IMWG criteria. Concordance between methods for response assessment was investigated using weighted kappa (WK) analysis. **Results:** Presentation sera from all 61 patients had both abnormal HLC ratios (HLCr) and elevated involved HLC (iHLC) concentrations (median (range); IgA patients: HLCr233 (10-6226), iHLC34 (6-79) g/L; IgA patients: HLCr0.0119 (0.0003-0.1181), iHLC29 (6-72.0) g/L). M-IgA concentrations were measurable by SPE in only 40/61 (66%) patients; in the remaining 21/61 (33%) patients nephelometric tIgA measurements were used as surrogates for paraprotein levels. **Discussion:** In presentation and follow-up samples there was good correlation for M-Ig levels between iHLC and SPE (y 0.88x + 0.88, R2 0.87) as well as between iHLC and tIgA (y 0.87x - 0.68, R2 0.90) measurements. iHLC percentage change during follow-up also showed good agreement with changes in SPE (y 1.31x + 0.25, R2 0.87) and tIgA (y 0.94x - 0.03, R2 0.90). Weighted kappa analysis demonstrated near-perfect agreement between the responses assigned by either changes in iHLC (89% agreement, WK [95% CI] 0.92 [0.84-1.00]) or HLCr (73% agreement, WK [95% CI] 0.86 [0.81-0.91]) and SPE/tIgA. **Conclusion:** HLC immunoassays show good agreement with standard methods for quantifying M-IgA and for evaluating response to therapy, and could provide an alternative tool for monitoring IgA MM patients.

574. COMPARISON OF THE PERFORMANCE OF THE NEWLY DEVELOPED IGG HEAVY CHAIN/LIGHT CHAIN IMMUNOASSAYS WITH SERUM PROTEIN ELECTROPHORESIS FOR MONITORING IGG MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Berlanga O[a], Alvi A[a], Smith HC[a], Soares EM[b], Harding S[a]

[a] *The Binding Site Group Ltd, Birmingham, United Kingdom*
[b] *The Binding Site, São Paulo, SP, Brazil*

Introduction/Objective: The use of serum protein electrophoresis (SPEP) to quantify monoclonal immunoglobulins (M-Ig) is recommended in international guidelines for monitoring multiple myeloma (MM) patients. However, SPEP may be inaccurate at low (< 10 g/L) M-Ig protein concentrations, and above 20-30 g/L due to dye saturation. Newly-available assays quantifying heavy/light chain immunoglobulin pairs (Hevylite, HLC) may offer a solution to limitations of standard assays. This study assessed the performance of HLC measurements in comparison with electrophoretic methods for quantifying M-Ig levels and for monitoring response in MM patients. **Materials and methods:** HLC IgG and IgG concentrations were measured nephelometrically in 127 MM (87 IgG, 40 IgG) patients' presentation and follow-up sera. Results were compared to published reference ranges (IgG: 4.03-9.78 g/L, IgG: 1.97-5.71 g/L, IgG/IgG: 0.98-2.75), SPEP, and immunofixation results. Correlation between tests for quantitative measurements was investigated using Pearson's correlation analyses and the coefficient of determination (R2). The authors used IMWG criteria for response assessment; concordance between tests was determined by weighted kappa analysis. Weighted kappa > 0.81 indicates near-perfect agreement. **Results:** At presentation all patients had a quantifiable band by SPEP (median (range): 38 (11-82) g/L). Similarly, all diagnostic samples had both an abnormal HLC ratio (HLCr) and elevated involved HLC (iHLC) concentrations (IgG patients [n = 87]: HLCr 56 [6-1,275], iHLC 32 [14-102] g/L; IgG patients [n = 40]: HLCr = 0.024 [0.001-0.329], iHLC = 34.5 [9.3-90.3] g/L). **Discussion:** Pearson's correlation indicated good agreement between SPEP and iHLC concentrations in all samples (y 0.83x + 1.8, R2 0.87). There was also good agreement between SPEP and iHLC for M-Ig percentage changes during follow-up (y 0.87x -0.05, R2 0.83). Weighted kappa analysis showed substantial agreement between the responses assigned by either changes in SPEP and iHLC (81% agreement, weighted kappa [95% CI]: 0.78 [0.56-1.00]) or changes in SPEP and HLCr (71% agreement, weighted kappa [95% CI] 0.74 [0.56-0.92]). **Conclusion:** Problems with sensitivity and technical issues can limit the usefulness of SPEP for measuring M-Ig. The HLC immunoassays provide an alternative tool for quantifying M-Ig and for response assessment in patients with MM.

575. PHASE 3 RANDOMIZED CONTROLLED STUDY OF DARATUMUMAB, BORTEZOMIB, AND DEXAMETHASONE (DVD) VERSUS BORTEZOMIB AND DEXAMETHASONE (VD) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): CASTOR

Hungria V[a], Chanan-Khan A[b], Weisel K[c], Masszi T[d], Munder M[e], Mateos MV[f], Mark T[g], Schecter J[h], Qin X[h], Sonneveld P[i]

[a] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Division of Hematology & Medical Oncology, Mayo Clinic Florida, Jacksonville, United States*
[c] *Universitaetsklinikum Tuebingen der Eberhard-Karls-Universitaet, Abteilung fuer Innere Medizin II, Tuebingen, Germany*
[d] *Fovarosi Onkormanyzat Szent Laszlo Korhaza, Hematologia, Budapest, Hungary*
[e] *University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University, Third Department of Medicine, Mainz, Germany*
[f] *University Hospital of Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain*
[g] *Weill Cornell Medical College, New York, United States*
[h] *Janssen Research and Development, LLC, Spring House, United States*
[i] *Department of Hematology, Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands*

Objectives: Daratumumab (D), a human CD38 IgGκ monoclonal antibody, induces profound and durable responses with a favorable safety profile in patients with RRMM. The authors report a pre-specified interim analysis of the first randomized controlled study of daratumumab (CASTOR; NCT02136134). **Material and methods:** Patients who had received at least one prior line of therapy were randomized (1:1) to eight cycles (q3w) of Vd (bortezomib: 1.3 mg/m^2 subcutaneously on days 1, 4, 8, and 11; dexamethasone: 20 mg orally on days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12) with or without daratumumab (16 mg/kg intravenously qw in cycles 1-3, day 1 of cycles 4-8, then q4w until progression). The primary endpoint was progression-free survival (PFS). **Results**: There were 498 patients (DVd, 251; Vd, 247) randomized. Baseline demographics and disease characteristics were well balanced. Patients received a median of two prior lines of therapy (range 1-10). 66% received prior bortezomib; 76% received prior immunomodulatory drug (IMiD); 48% received prior proteasome inhibitor (PI) and IMiD; 33% were IMiD-refractory; and 32% were refractory to last line of prior therapy. With a median follow-up of 7.4 months, PFS was significantly improved with DVd versus Vd (median not reached [NR] *vs.* 7.2 mo, respectively; hazard ratio [HR], 0.39; 95% confidence interval [CI], 0.28-0.53; p < 0.0001), representing a 61% reduction in the risk of progression/death. Addition of daratumumab to Vd also significantly delayed time to disease progression (TTP) *vs.* Vd (NR *vs.* 7.3 mo; HR, 0.30; 95% CI, 0.21-0.43; p < 0.0001). Daratumumab significantly increased overall response rate (ORR; 83% *vs.* 63%, p < 0.0001), in addition to doubling the rates of very good partial responses (VGPR) or better (59% *vs.* 29%, p < 0.0001) and complete responses (CR) or better (19% *vs.* 9%, p = 0.0012) for DVd versus Vd, respectively. The median duration of response was NR for DVd versus 7.9 months for Vd. All planned sensitivity analyses demonstrated that DVd was better than Vd, which was consistent with the results from the primary analysis. In addition, pre-specified subgroup analyses on PFS demonstrated that the treatment effect of DVd over Vd was consistent across all selected subgroups. The most common (> 25%) treatment-emergent adverse events (TEAEs; DVd, Vd) were thrombocytopenia (59%, 44%), peripheral sensory neuropathy (47%, 38%), diarrhea (32%, 22%), and anemia (26%, 31%). The most common grade 3/4 TEAEs (> 10%) were thrombocytopenia (45%, 33%), anemia (14%, 16%), and neutropenia (13%, 4%). 7% and 9% (DVd, Vd) of patients discontinued due to a TEAE. Daratumumab-associated infusion-related reactions (IRR; 45% of patients) mostly occurred during the first infusion (98% of patients with IRR); most were grade 1/2 (grade 3/4; 9%, 0%). **Discussion:** Daratumumab significantly improved PFS, TTP, and ORR in combination with Vd *vs.* Vd alone. DVd doubled rates of both VGPR or better and stringent CR/CR *vs.* Vd alone. The safety of DVd is consistent with the known safety profile of daratumumab and Vd. **Conclusion:** The addition of daratumumab to Vd should be considered a new standard of care for patients with RRMM currently receiving Vd alone.

576. AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF DARATUMUMAB, LENALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (DRD) VERSUS LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (RD) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM): POLLUX

Moreau P[a], Oriol A[b], Miguel JS[c], Orlowski RZ[d], Plesner T[e], Goldschmidt H[f], Reece D[g], Khokhar N[h], Qin X[h], Dimopoulos MA[i]

[a] *Hematology, University Hospital Hôtel-Dieu, Nantes, France*
[b] *Institut Català d'Oncologia, Institut Josep Carreras, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain*
[c] *Clinica Universidad de Navarra, CIMA, IDISNA, Pamplona, Spain*
[d] *Department of Lymphoma/Myeloma, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, United States*
[e] *Vejle Hospital and University of Southern Denmark, Vejle, Denmark*
[f] *University Hospital Heidelberg and German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany*
[g] *Cancer Clinical Research Unit (CCRU), Princess Margaret Cancer Centre, Toronto, Canada*
[h] *Janssen Research and Development, LLC, Spring House, United States*
[i] *National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

Objectives: This study compared the efficacy and safety of daratumumab in combination with Rd *vs.* Rd alone in patients with RRMM in a randomized, open-label, multicenter, phase 3 study (POLLUX; NCT02076009). **Material and methods:** Patients who had received at least one prior line of therapy for myeloma were randomized (1:1) to R 25 mg orally on days 1-21 of each 28-day cycle and d 40 mg weekly, with or without D (16 mg/kg qw for eight weeks, q2w for 16 weeks, then q4w until progression). The primary endpoint was progression-free survival (PFS). Secondary endpoints were TTP, ORR, rate of VGPR or better, minimal residual disease, OS, duration of response, time to response, and safety. **Results:** 569 patients were randomized. Median age was 65 years. Patients had received a median of one prior line of therapy (range 1-11), with 19% of patients with ≥ 3 prior lines of therapy. Eighty-six percent received a prior PI, and 55% received prior IMiD, including 18% prior R, with 44% having received both a PI and an IMiD; 27% were refractory to the last line of prior therapy, 18% were PI refractory, and none were R refractory. After a median follow-up of 13.5 months, PFS was significantly improved with DRd *vs.* Rd (median not reached [NR] *vs.* 18.4 mo; hazard ratio [HR], 0.37; 95% confidence interval [CI], 0.27-0.52; $p < 0.0001$), representing a 63% reduction in the risk of progression/death. Addition of D to Rd significantly delayed TTP *vs.* Rd (NR vs estimated median of 18.4 mo; HR, 0.34; 95% CI, 0.23-0.48; $p < 0.0001$). D significantly increased ORR (93% *vs.* 76%), rates of VGPR or better (76% *vs.* 44%), and CR or better (43% *vs.* 19%) for DRd *vs.* Rd, respectively ($p < 0.0001$ for all). The median duration of response was NR for DRd *vs.* 17.4 months for Rd. All preplanned sensitivity analyses were consistent with results from the primary analysis. Pre-specified subgroup analyses of PFS demonstrated that the treatment effect of DRd over Rd was consistent across all pre-specified subgroups. The most common (> 25%) TEAEs (DRd, Rd) were neutropenia (59%, 43%), diarrhea (43%, 25%), fatigue (35%, 28%), upper respiratory tract infection (32%, 21%), anemia (31%, 35%), constipation (29%, 25%), cough (29%, 13%), thrombocytopenia (27%, 27%), and muscle spasms (26%, 19%). The most common grade 3/4 TEAEs (> 10%) were neutropenia (52%, 37%), thrombocytopenia (13%, 14%), and anemia (12%, 20%). The rate of grade 3/4 infections was 28% in the DRd group and 23% in the Rd group, and the most common grade 3/4 infection was pneumonia (8%, 8%). Similar rates of treatment discontinuation due to TEAEs were observed (7%, 8%). D-associated infusion-related reactions (IRR; 48% of patients) mostly were grade 1/2 (grade 3/4, 5%, 0%); most (92% of IRRs) occurred during the first infusion. **Discussion:** A significant reduction in the risk of disease progression/death was demonstrated with DRd *vs.* Rd. DRd induced profound and durable responses, including doubling stringent CR/CR rates and significantly increasing the rate of VGPR or better *vs.* Rd alone. DRd was associated with a manageable safety profile consistent with the known safety profiles of D and Rd. **Conclusion:** DRd was superior to Rd alone. The combination of D and Rd potentially represents a new standard of care for patients with ≥ 1 prior treatment.

577. RESPOSTA À LENALIDOMIDA APÓS 3 LINHAS DE TRATAMENTO EM PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Monteiro F

Clínicas Oncológicas Integradas (COI), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivos: O diagnóstico do Mieloma Múltiplo (MM) se baseia na comprovação de invasão tecidual por plasmócitos, da presença de proteínas monoclonais no sangue e/ou na urina, além de hipercalcemia, doença renal, anemia e doença óssea. A sobrevida média passou de 7 meses na era pré-quimioterapia até 45 a 60 meses, com a introdução de novas drogas e do transplante autólogo. Atualmente, cerca de 30% dos pacientes com menos de 60 anos sobrevivem além de 10 anos após o diagnóstico. Apesar da crescente compreensão da biologia do MM, da melhora na estratificação dos pacientes através do ISS e, mais recentemente, do ISS-R, um percentual considerável dos pacientes continua refratário ou apresenta recaída após o tratamento inicial. Este estudo tem o objetivo de fazer um relato de caso de paciente resistente a três linhas de tratamento seguidas de resposta à lenalidomida como droga única, obtendo resposta completa, e discutir o papel dos imunomoduladores no tratamento do MM em pacientes recaídos/refratários. **Material e métodos:** Revisão de prontuário e planilha de exames de paciente acompanhada nas Clínicas Oncológicas Integradas (COI), Rio de Janeiro, no período de 2012 a 2016. **Resultados:** É relatado o caso de uma paciente do sexo feminino, de 75 anos, com diagnóstico de MM em outubro de 2012, estágio de Durie-Salmon IIIA e ISS II. Recebeu como primeiro tratamento cinco ciclos de VCD (Bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona), a partir de novembro do mesmo ano, apresentando apenas resposta parcial. Em maio de 2012, recebeu como tratamento de segunda linha cinco ciclos de PAD (Bortezomibe, Doxorrubicina lipossomal e dexametasona). Apresentou apenas resposta mínima e, em seguida, progressão da doença com aparecimento de novas lesões ósseas em vértebras dorsais. Enquanto aguardava a conclusão do processo de obtenção por via judicial de lenalidomida, recebeu um ciclo de VAD-talidomida como terceira linha de tratamento, em outubro/novembro de 2013. Finalmente, em novembro de 2013, iniciou lenalidomida na dose habitual de 25 mg ao dia por 21 dias, seguido de 7 dias de intervalo, de forma contínua. Após 4 meses de tratamento apresentava queda significativa do pico monoclonal na eletroforese de proteínas. Após 10 meses, a imunoeletroforese de proteínas séricas não mais mostrava bandas monoclonais. Manteve resposta completa até abril de 2016, quando faleceu em decorrência de um acidente vascular hemorrágico. **Discussão:** O aparecimento de novas classes de medicamentos para o tratamento do MM nos últimos anos trouxe a possibilidade de tratamentos sucessivos em pacientes refratários ou recaídos, para pacientes elegíveis ou não a transplante autólogo. A lenalidomida vem sendo utilizada em outros países como tratamento inicial, na manutenção ou na recaída dos pacientes com MM. Dimopoulos M et al. e Weber DM et al., em 2007, encontraram RC ou RP em 60,2% e 61%, respectivamente, nos pacientes que receberam lenalidomida, além de melhora significativa na sobrevida global (HR 0,66, $p = 0,03$) no segundo estudo, que mostrou sobrevida média de 29 meses no braço da lenalidomida. A paciente aqui relatada manteve-se em RP e depois RC por 29 meses até o óbito. **Conclusão:** O relato de caso aponta para a eficácia da lenalidomida, como droga única, em pacientes recaídos/refratários e a necessidade da disponibilidade do medicamento em nosso meio, também associada a medicamentos de outras classes.

578. HEAT SHOCK PROTEIN 70 (HSP70) AND PROTEASOME INHIBITOR AS A THERAPEUTIC STRATEGY IN MULTIPLE MYELOMA: *IN VITRO* AND *IN VIVO* STUDIES

Eugenio AIP[a], Alves VLF[a], Oliveira MB[a], Strauss B[b], Zanatta D[b], Porcionatto M[a], Colleoni GWB[a]

[a] *Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Universidade de Sã, Paulo (USP), São Paulo, SP, Brazil*

Background: HSP70 has an integrative role in protein degradation due to its interaction with many pathways, such as ubiquitin proteasome (UPS), unfolded protein response (UPR), and autophagy. In multiple myeloma (MM), HSP70 helps to prevent proteotoxic stress and cell death due to overload of unfolded/misfolded proteins produced by tumor cells. **Aims:** To explore the role of HSP70 as a therapeutic target

in MM through *in vitro* and *in vivo* analysis. **Methods:** Bioluminescent cell lines RPMI8226-LUC-PURO and U266-LUC-PURO were treated with HSP70 inhibitor (VER155008) and proteasome inhibitor (bortezomib) for evaluation of apoptosis induction by flow cytometry. Immunodeficient mice (n = 12) were used for plasmocytoma xenograft model, treated with intravenous VER155008 (40 mg/kg) and bortezomib (1 mg/kg), immediately after transplant of the same cell lines**.** Bioluminescence was measured once a day for seven days. **Results:** The best result for RPMI8226-LUC-PURO was 65% late apoptosis after treatment with bortezomib, and the U266-LUC-PURO cell line presented more than 60% late apoptosis after VER155008 (80μM) combined with bortezomib (100 nM). Mice treated with VER155008, alone or in combination with bortezomib, showed inhibition of tumor growth for both cell lines when compared with control group after one week of treatment ($p < 0.001$, two-way ANOVA). **Discussion:** Bortezomib used as a single treatment was able to induce apoptosis in the RPMI8226-LUC-PURO cell line. On the other hand, the U266-LUC-PURO cell line presented higher percentage of apoptosis when treated with the drug combination, overcoming its resistance to bortezomib. *In vivo* studies using mice treated with VER155008, alone or in combination with bortezomib prevented tumor development after one week of treatment, independent of the cell line used in the xenotransplant, showing that focusing on HSP70 inhibition could be a promising strategy. **Conclusion:** This study shows that HSP70 and proteasome inhibitor combination induced apoptosis in tumor cells *in vivo* for both MM cell lines. Since HSP70 connects several signaling pathways that maintain cell survival, such as UPS, UPR, and autophagy, it may represent a key role to establish a new approach for the treatment of MM. **Funding:** FAPESP 2010/17668-6 and CNPq (155272/2013-6). UNIFESP Ethics Committee (0219/12).

579. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE DA CD39 E CD73 EM LINFÓCITOS DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO

Doleski PH, Soares PB, Castilhos LG, Bertoncheli CM, Oliveira LZ, Leal DBR, Silva JEP

Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Santa Maria, RS, Brasil

Objetivo: O Mieloma Múltiplo (MM) é uma doença imunoproliferativa caracterizada pela proliferação desordenada de células plasmáticas maduras e imaturas. Clinicamente, a doença causa dor óssea, lesões esqueléticas e doenças renais; entretanto, a alta mortalidade de pacientes com MM está relacionada a infecções bacterianas recorrentes. Pacientes com MM apresentam alterações imunológicas, resultando em imunidade celular alterada, neutropenia e produção insuficiente de anticorpos. Purinas extracelulares atuam como sinalizadores que modulam a resposta imunológica através da interação com receptores específicos na membrana plasmática de linfócitos. Os nucleotídeos ATP e ADP interagem com receptores do tipo P2 de linfócitos periféricos e induzem funções de proliferação celular e liberação de citocinas pró-inflamatórias. Já o nucleosídeo Adenosina (Ado) interage com receptores do tipo P1, induzindo linfócitos a produzirem citocinas que desenvolvem resposta imunológica do tipo Th2. Regulando a interação do ATP e ADP com seus receptores celulares, está a CD39, enzima ancorada à membrana plasmática e responsável pela degradação do ATP e ADP na face extracelular de linfócitos. Já para o controle extracelular da interação da Ado, está a enzima ancorada à membrana CD73. Devido ao MM apresentar-se incurável e com sintomas de difícil tratamento, o objetivo deste estudo é avaliar alterações na atividade da CD39 e CD73, as quais modulam importantes funções imunológicas em linfócitos. **Métodos**: Foram coletadas amostras de sangue de indivíduos saudáveis (n = 85) e pacientes com MM tratados (n = 40) e não tratados (n = 12) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). Os linfócitos periféricos foram obtidos através de Ficoll-Histopaque, a atividade da CD39 e CD73 foi determinada por ensaio espectrocolorimétrico e confirmada com inibidores enzimáticos específicos. **Resultados**: A degradação para o nucleotídeo ATP e ADP pela CD39 não apresentou diferença significativa ($p > 0,05$) entre o grupo saudável (45,0 ± 1,60), pacientes não tratados (44,8 ± 3,94) e pacientes tratados (48,5 ± 2,20). Já a atividade da CD73 apresentou aumento significativo ($p < 0,01$) em pacientes não tratados (39,3 ± 3,80) e pacientes tratados (36,2 ± 2,61) quando comparados com o grupo controle (27,7 ± 1,30). **Discussão:** Nossos resultados indicam que a ligação do ATP e ADP com receptores P2 não é afetada enzimaticamente pela CD39 em pacientes com MM. Por outro lado, a ligação do nucleosídeo Ado é afetada enzimaticamente por um aumento na atividade da CD73 em pacientes com MM tratados e não tratados. Ado, ao interagir com linfócitos, auxilia na indução da resposta Th2, a qual está relacionada à produção adequada de anticorpos. Já a alta atividade da CD73 é capaz de reduzir a interação da Ado com os receptores P1 de linfócitos, resultando em alterações na imunidade celular e falha na produção de anticorpos. **Conclusão:** Concluímos que a alta atividade da CD73 em linfócitos periféricos pode estar relacionada às alterações na resposta imunológica e à produção de anticorpos nos pacientes com MM. Dessa maneira, estudos futuros podem utilizar a CD73 como alvo terapêutico para a produção de novas drogas que visem melhorar a resposta imunológica de pacientes com mieloma múltiplo.

580. PLASMOCITOMA INTRACRANIANO EM UM MIELOMA MÚLTIPLO DE CADEIA LAMBDA: RELATO DE CASO

Pontes MC, Lopes JMDS, Accioly LBR, Freire ADLL, Junior CRRL, Silva RC, Silva VTB, Arruda RMB, Carvalho GM

Hospital Getúlio Vargas, Recife, PE, Brasil

Introdução: Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia de células plasmocitárias caracterizada por anemia, hipercalcemia, insuficiência renal e pela intensa destruição esquelética com lesões líticas. MM apresentando-se como um tumor cerebral intracraniano ou plasmocitoma intracraniano é muito raro; um levantamento da literatura revelou apenas 7 casos. **Objetivo:** Descrever caso de plasmocitoma intracraniano associado a MM de cadeia lambda**. Material e método:** Estudo clínico-laboratorial retrospectivo do caso. **Relato de caso**: Homem, 53 anos, com história de cefaleia e dor lombar há 10 meses, foi admitido com fratura de úmero esquerdo por trauma de baixa intensidade. Ele também relatou déficit visual progressivo e incapacidade de deambular nesse período. O exame físico revelou ausência de motilidade ocular e reflexo fotomotor em ambos os olhos, midríase no olho direito e miose no olho esquerdo, postura corporal antiálgica e déficit de força em membros inferiores. Havia anemia discreta, elevação da desidrogenase láctica (1258 UI/L) e hipoalbuminemia, mas os níveis séricos de cálcio e a função renal eram normais. Um inventário ósseo com radiografias mostrou lesões líticas disseminadas e uma fratura em úmero esquerdo. A ressonância magnética (imagem 1) revelou uma massa intracraniana (6,4 x 4,3 x 3,9 cm) com características agressivas na região da base do crânio, envolvendo o *clivus* e as células dos seios etmoidais posteriores e esfenoidal. O mielograma evidenciou 16% de células plasmocitárias. A eletroforese de proteínas séricas não demonstrou picos monoclonais, mas a imunofixação evidenciou proliferação clonal de cadeias leves lambda isoladas. Um diagnóstico de mieloma múltiplo de cadeia lambda foi feito. Uma biópsia transnasal com ressecção parcial foi realizada e a análise histopatológica com perfil imuno-histoquímico foi consistente com plasmocitoma de cadeias lambda. A quimioterapia foi iniciada com bortezomibe, dexametasona e ciclofosfamida, e radioterapia na base do crânio e coluna com 30 Gy foi também realizada. O paciente evolui com melhora da acuidade visual e controle da dor. **Discussão:** Neoplasia de células plasmocitárias pode se manifestar como um plasmocitoma solitário ou como uma manifestação secundária de MM. As mais comuns complicações neurológicas do MM são compressão da medula espinhal por plasmocitoma e polineuropatia periférica devido a depósito amiloide. Quando ocorre envolvimento da base do crânio, neoplasias de células de plasmocitárias podem produzir uma variedade de sinais e sintomas, alguns dos quais podem ser vagos e atrasar o diagnóstico e tratamento. Para os plasmacitomas extramedulares, o modo primário de tratamento é irradiação local, ocasionalmente, seguido por ressecção cirúrgica; quando ocorre como uma manifestação de MM, o tratamento de escolha é a combinação de irradiação e quimioterapia sistêmica, seguida por transplante de células hematopoiéticas nos pacientes que são candidatos a essa modalidade. **Conclusão:** A associação de plasmocitoma cerebral e mieloma múltiplo é muito rara e demonstra pior prognóstico, principalmente, se não tratada precocemente.

581. PERFIL CLÍNICO E LABORATORIAL DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO: EXPERIÊNCIA DE 5 ANOS DO HEMOPE

Duarte BP, Assis RA, Costa MFH, Correia CWB, Lima MM, Correia MCB

Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) caracteriza-se pela expansão clonal plasmocitária na medula óssea e produção de imunoglobulina mono-

clonal, com destruição óssea, falência renal e supressão da hematopoiese normal. A identificação de fatores clínicos e laboratoriais no diagnóstico é importante para caracterização do estádio da doença e estimativa de sobrevida. No Brasil, os pacientes com MM são diagnosticados em estádio avançado, cursando com pior prognóstico e resposta ineficaz ao tratamento, porém, no Nordeste, esses dados ainda são escassos. **Objetivos:** Identificar as características clínicas e laboratoriais no diagnóstico dos pacientes com mieloma múltiplo atendidos no HEMOPE; Estabelecer o Estadiamento Clínico pelos sistemas Durie-Salmon e International Staging Sistem (ISS); Descrever a terapia de primeira linha recebida pelos portadores de MM no diagnóstico; Verificar a origem de encaminhamento desses pacientes. **Métodos:** Trata-se de estudo observacional, transversal com dados secundários obtidos de prontuários médicos. Foi realizada uma análise descritiva das características clínico-laboratoriais e fatores prognósticos de 112 pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo no período de janeiro de 2010 a dezembro de 2014. **Resultados:** A mediana de idade foi de 65 anos, destes 49,1% eram homens e 50,9% mulheres. As manifestações clínicas mais comuns foram: dor óssea (70,5%), perda de peso (25%) e fraqueza (23,2%). A anemia foi observada no diagnóstico em 75% dos pacientes, hipercalcemia em 15,2% e níveis de creatinina > 2 mg/dL em 19,6%. A proteína monoclonal foi detectada em 75,9%. O tempo do início dos sintomas até a primeira consulta com hematologista variou de < 1 mês a 48 meses, com média de 7,6 meses. Em relação ao sistema de estadiamento no diagnóstico, 94 (83,9%) pacientes foram classificados em estádio III de Durie-Salmon e 32 (28,6%) pacientes em estádio II do ISS. Em primeira linha, os principais tratamentos utilizados foram a associação de dexametasona e talidomida (20,5%), CYBORD (19,6%) e MPT (14,3%). Quanto à origem do encaminhamento de acordo com o nível de atenção à saúde, a maioria dos pacientes foi referenciada da atenção terciária (46,4%). **Discussão:** A mediana de idade encontrada neste estudo foi semelhante aos relatos da literatura, com tendência de maior mediana nos estudos mais recentes. Quanto ao sexo, a literatura internacional relata discreta predominância masculina, 1,4:1. As manifestações clínicas mais frequentes corroboram os relatos descritos e, associadas ao diagnóstico tardio, contribuem para o achado de estádio clínico mais avançado da doença, observado nos pacientes da América do Sul. A proteína M foi detectada em grande número de casos, demonstrando concordância com a literatura no predomínio de MM produtor de IgG. A literatura reforça que terapia tripla envolvendo inibidor de proteassoma é o tratamento de escolha para pacientes elegíveis a TMO autólogo. **Conclusão:** Detectamos nessa amostra um perfil de pacientes com características semelhantes às descritas na literatura. O grande número de pacientes diagnosticado em estádio avançado da doença alerta para a necessidade de programas de capacitação nos serviços de atenção primária e secundária com intuito de promover orientação médica sobre a investigação de gamopatia monoclonal e o melhor momento de encaminhar ao especialista.

582. TRATAMENTO DE AMILOIDOSE AL COM CYBORD: RELATO DE CASO

Damasceno JA[a], Tio RHSD[b], Cunha CS[b], Ribeiro RMM[b], Pires ARC[c], Guedes CDM[d], Matias JO[d]

[a] *OncoCentro, Volta Redonda, RJ, Brasil*
[b] *Centro Universitário de Volta Redonda (UniFOA), Volta Redonda, RJ, Brasil*
[c] *Fonte Medicina Diagnóstica, Niterói, RJ, Brasil*
[d] *Hospital UNIMED, Volta Redonda, RJ, Brasil*

Objetivo: Discutir e divulgar o tratamento de um paciente portador de Amiloidose AL com CyBorD. **Materiais e métodos:** Análise de um caso de Amiloidose AL acompanhado no setor de hematologia do Oncocentro – Volta Redonda (RJ). Para a revisão de literatura, foram levantados os mais recentes artigos sobre o tema, nas bases de dados dos sites SciELO, PubMed-MEDLINE. **Resultados:** Paciente de 76 anos, sexo masculino, morador de Volta Redonda, começou a apresentar aumento de volume dos lábios, macroglossia acompanhada de perda ponderal, púrpura facial e insuficiência renal. Foi submetido a biópsia de língua e a coloração Vermelho Congo, e a observação com luz polarizada revelou birrefringência esverdeada, indicando a presença de depósito amiloide. Não foram encontradas lesões ósseas ou fratura patológica. A biópsia de medula óssea demostrou infiltração de plasmócitos inferior a 10%. Feito o diagnóstico de Amiloidose AL, foi iniciado tratamento quimioterápico com o esquema tríplice- CyBorD (Ciclofosfamida, Bortezomibe e Dexametasona). Logo após o primeiro ciclo, houve diminuição significativa das lesões da face e melhora da função renal. Encontra-se, no momento, clinicamente estável no quarto ciclo de quimioterapia. **Discussão:** A Amiloidose não deve ser considerada uma doença única, e sim um termo que identifica doenças com uma característica comum: deposição extracelular em órgãos e tecidos de uma proteína fibrilar insolúvel. É considerada uma patologia rara e de prognóstico ruim. Estudos têm demostrado o efeito rápido do CyBorD no tratamento da Amiloidose, o que vem abrindo novas perspectivas no cuidado dessa patologia. **Conclusão:** O diagnóstico, sempre que possível, deve ser feito de forma precoce através de uma cuidadosa avaliação do quadro clínico do paciente e realização de exames laboratoriais específicos. As rápidas respostas produzidas por CyBorD podem abrir a possibilidade de combater a elevada taxa de mortalidade precoce em pacientes com Amiloidose avançada.

583. PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO SINTOMÁTICO TRATADOS NO SUS (DF)

Recôva VL, Silva ACC, Neves DCF, Reckziegel D, Faria CP, Xavier FD

Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF), Brasília, DF, Brasil

Objetivos: Descrever as características clínicas e epidemiológicas dos pacientes com mieloma múltiplo (MM) sintomático tratados no SUS-DF, com diagnóstico entre novembro/2012 e novembro/2015. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo baseado na revisão de prontuários. Todos os pacientes do Hospital de Base do Distrito Federal com MM e APAC (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade) de quimioterapia no período de novembro de 2012 a novembro de 2015 foram consecutivamente revisados. No SUS (DF) nesse período, todos os pacientes (exceto 4 casos) com MM em quimioterapia foram acompanhados no Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF). Foram incluídos os casos novos de MM do período. Foram avaliadas características clínicas, epidemiológicas, tipo de tratamento e sobrevida global, além da estimativa de taxa de incidência. **Resultados:** Foram revisados 254 prontuários, dos quais 143 correspondiam a casos novos de MM. A incidência de MM sintomático foi de 1,94 e 1,65 caso/100.000 habitantes nos anos de 2013 e 2014, respectivamente. A mediana de idade foi de 64,8 anos (30,98 a 86,05), sendo que 75% tinham mais que 70 anos. No diagnóstico, 78,9% tinham ECOG ≥ 2, 63,6% hemoglobina < 10 g/d, 79,7% tinham doença óssea, 42,4% fratura, 33,8% creatinina > 2 mg/dL e 55% albumina < 3,5 g/dL. A B2-microglobulina > 5,5 foi observada em 65,3%. A dor óssea foi o motivo mais frequente (62,9%) pelo qual o paciente buscou assistência médica, enquanto a insuficiência renal aguda foi o motivo em 11,2%. A sobrevida global em 3 anos foi de 67,2% para paciente ≤ 60 anos e 57,09% para pacientes > 60 anos (p = 0.49). Em primeira linha, os tratamentos mais frequentes foram CTD (66,7%), MPT (13,5%) e CYBORDEX (7,1%, destes, metade tinha Creatinina > 2 mg/dL), e 22,4% foram submetidos a transplante de células-tronco autólogas (TCTHA). A sobrevida global em 33 meses foi de 58% com CTD, 80,6% com MPT e 51,4% com CYBORDEX. Em 3 anos, a sobrevida global dos pacientes submetidos a TCTHA foi superior à daqueles não submetidos (85,6% *vs*. 37,8%, p = 0,0016), e nenhum paciente com < 70 anos não transplantado estava vivo após 3 anos. Pacientes até 70 anos tratados com MPT viveram significativamente menos do que pacientes > 70 anos (33% *vs*. 91%, p = 0,005). Pacientes > 75 anos tratados com CTD viveram também significativamente menos (p = 0,01). **Discussão:** Este é o primeiro estudo brasileiro com as estatísticas clínico-epidemiológicas de MM no Distrito Federal. A sobrevida global dos nossos pacientes tratados com CTD (≤ 70 anos: 59% 3 anos *vs*. 62% 4 anos) e com CYBORDEX (51,4% 3 anos *vs*. 70% 5 anos) foi inferior à literatura. A sobrevida dos pacientes tratados com MPT foi superior à da literatura (80,6% 3 anos *vs*. 62% 3 anos). Os resultados inferiores nos pacientes tratados sem MPT podem ser consequência da baixa taxa de TCTHA (25,5% CTD e 60% CYBORDEX). **Conclusão:** O MM é a segunda neoplasia hematológica mais comum, correspondendo de 10 a 15% dos casos. Pouco se conhece sobre a incidência e os aspectos clínico-epidemiológicos do MM no Brasil e no Distrito Federal. Dessa forma, conhecer os dados epidemiológicos locais são de fundamental importância para tornar mais eficientes as políticas de saúde.

584. SÍNDROME DRESS ASSOCIADA AO TRATAMENTO DE MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Neto NN, Cunha TA, Bicalho AJFD, Borges IN, Silva ROPE

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Relatar caso clínico de síndrome Dress (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) associada a ciclofosfamida. **Material e métodos:** Revisão de prontuário e da bibliografia associada ao tema. **Introdução:** O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia progressiva e incurável de células B, caracterizada pela proliferação desregulada e clonal de plasmócitos na medula óssea. A terapia com agentes alquilantes, em especial a ciclofosfamida, é comumente usada em seu tratamento, seja em combinação com imunomoduladores, inibidores de proteossomos e corticoides. A síndrome Dress é uma rara reação de hipersensibilidade a drogas, que cursa com manifestações cutâneas, febre e envolvimento de múltiplos órgãos. Laboratorialmente há elevação das enzimas hepáticas, eosinofilia e leucocitose. O início dos sintomas pode ocorrer de 2-6 semanas após a administração da droga. Embora a principal medicação envolvida seja a fenitoína, existem outras drogas que podem estar associadas. O tratamento da síndrome consiste na retirada da droga envolvida e corticoterapia. **Caso clínico:** ESR, 60 anos, sexo feminino, portadora de MM cadeia leve lambda diagnosticado em 2010, DSIIIA/ISSII. Recebeu tratamento de 1ª linha com TD (talidomida e dexametasona) com resposta parcial. Apresentou recidiva da doença em maio/2016 (hipercalcemia, novas lesões líticas e pioria da proteinúria) e iniciou tratamento de 2ª linha com esquema CTD (ciclofosfamida, dexametasona e talidomida). Após duas semanas do início do tratamento foi admitida no HC/UFMG com síndrome febril, edema generalizado e erupção cutânea disseminada, macular, violácea em membros inferiores e eritematosa em tronco, face e membros superiores. Apresentava elevação de transaminases, leucocitose, eosinofilia e presença de linfócitos atípicos. TC de tórax revelou infiltrado intersticial difuso. Foi suspenso o tratamento quimioterápico e iniciados prednisona e anti-histamínicos, obteve-se melhoria progressiva dos sintomas. Após uma semana, apresentava dermatite descamativa difusa, melhoria completa das lesões maculares, ausência de eosinofilia e queda importante das enzimas hepáticas. Para tratamento do MM foi solicitado bortezomib por via judicial para iniciar esquema VTD (bortezomib, talidomida e dexametasona) e assim não expor a paciente a ciclofosfamida. **Discussão:** A paciente evoluiu com critérios diagnósticos para síndrome Dress (febre > 38ºC, envolvimento de, no mínimo, um órgão interno [fígado e pulmão], e anormalidades hematológicas, incluindo leucocitose e eosinofilia) duas semanas após inicio do tratamento com esquema CTD. Como já havia sido exposta a TD em 2010, possivelmente a reação adversa foi secundária a ciclofosfamida, única medicação nova em relação ao esquema anterior. Apesar de não ter sido encontrado na literatura médica caso de Dress associada à ciclofosfamida, sabe-se que qualquer droga pode estar envolvida, uma vez que se trata de uma síndrome de hipersensibilidade. A paciente apresentou melhoria clínica e laboratorial com a retirada da droga e início de corticoterapia. **Conclusão:** Síndrome Dress é uma reação grave de hipersensibilidade a drogas, na maioria das vezes a anticonvulsivantes, mas pode ocorrer com qualquer medicamento. Sua fisiopatologia ainda não está bem elucidada, porém apresenta alta mortalidade. É importante que o diagnóstico seja rápido e que a droga causadora seja retirada para evitar complicações possivelmente fatais.

585. UTILIDADE DOS MARCADORES CD150 E CD307A NAS NEOPLASIAS DE CÉLULAS PLASMOCITÁRIAS

Auat M[a], Rudolf-Oliveira RCM[a], Santos-Pirath IM[a], Cardoso CC[a], Silva JP[a], Dametto GC[b], Pirolli MM[b], Heck NB[b], Colombo MDHP[b], Santos-Silva MC[a]

[a] *Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis, SC, Brasil*
[b] *Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil*

Objetivo: O mieloma múltiplo (MM) é uma doença caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea (MO). Algumas neoplasias de células B maduras podem apresentar diferenciação plasmocitária, que inclui a presença de plasmócitos clonais que expressam o mesmo isotipo de cadeia leve de imunoglobulina que o clone de linfócitos B. A imunofenotipagem por citometria de fluxo (CMF) é uma ferramenta indispensável para o diagnóstico das neoplasias de células plasmocitárias porque permite o reconhecimento dos plasmócitos clonais por meio da identificação da expressão aberrante de alguns antígenos como CD56 e CD117, a perda da expressão de CD45 e CD19 e a detecção da restrição de cadeia leve de imunoglobulina. O objetivo deste trabalho foi avaliar a expressão dos antígenos CD150 e CD307a em amostras de pacientes com diagnóstico de neoplasias de células plasmocitárias para ampliar os conhecimentos do imunofenótipo dos plasmócitos clonais. **Material e métodos:** Foram analisados 18 pacientes com diagnóstico de MM, um com linfoma linfoplasmocítico (LLPL) e um com leucemia linfoide crônica (LLC) com diferenciação plasmocitária confirmada pela presença de plasmócitos com restrição de cadeia leve. O grupo controle do estudo compreendeu oito amostras de MO que demonstraram ter ausência de alterações fenotípicas ou outras neoplasias hematológicas. A expressão dos antígenos CD150 e CD307a nos plasmócitos foi avaliada por CMF. As amostras foram marcadas com os seguintes anticorpos monoclonais pela técnica de marcação direta: CD150-FITC/CD307a-PE/CD19-PC7/CD38-APCH7/CD3-PacB/CD45-PacO. O fenótipo das células neoplásicas foi analisado por meio da ferramenta de fusão de arquivos (do inglês *file merge*) do programa Infinicyt™ 1.7(Cytognos) e, desse modo, foi possível obter apenas um arquivo com as informações de todos os pacientes e controles estudados. A expressão dos antígenos foi avaliada a partir da intensidade de fluorescência média (IFM) na população de plasmócitos clonais e normais obtida do arquivo *file merge*. **Resultados:** Foi observado que o antígeno CD307a tem uma expressão fraca nos plasmócitos normais e clonais, com valores de IFM semelhantes em ambas populações: 300 e 269, respectivamente. Por outro lado, o antígeno CD150 demonstrou uma expressão forte nos plasmócitos do grupo controle (IFM: 1754) quando comparada com a expressão nos plasmócitos clonais (IFM: 685). Essa expressão de fraca intensidade também foi observada nos plasmócitos clonais dos linfomas com diferenciação plasmocitária (IFM: 380), que, ao contrário dos plasmócitos do MM, não apresentaram as alterações fenotípicas comuns observadas nessa doença. **Discussão:** Já foi reportada na literatura a utilidade do marcador CD150 no MM. No entanto, ainda não foi estudada a expressão desse antígeno nos plasmócitos clonais de linfomas com diferenciação plasmocitária. Neste trabalho foi demonstrado que a perda do antígeno CD150 foi a única alteração fenotípica observada nesses pacientes além da restrição de cadeia leve. Porém, são necessários mais casos para confirmar essa observação. **Conclusão:** Os resultados do presente estudo sugerem que o antígeno CD150 permite a discriminação entre os plasmócitos clonais e normais. No entanto, antígeno CD307a não evidenciou ter utilidade no diagnóstico das neoplasias de células plasmocitárias.

586. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, PERFIL CLÍNICO E DESFECHOS DE PACIENTE COM AMILOIDOSE SISTÊMICA: COORTE DE 16 PACIENTES DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Vargas A, Freja AG, Teixeira B, Fusinato C, Durigon G, Bosi GR, Daudt LE, Silla L, Ludwig MV, Bittencourt R

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Amiloidose (AL) de imunoglobulina de cadeia leve é causada por proteínas malformadas que são agregadas e depositadas como fibrilas únicas, geralmente associadas a subjacente discrasia plasmócito-monoclonal. A deposição de fibrilas amiloides insolúveis em órgãos vitais como coração, rim, fígado e nervos pode conduzir à progressiva disfunção de órgãos e à morte. Aproximadamente 70% dos pacientes com AL têm envolvimento renal, que é a principal causa de morbidade em pacientes com gamapatias. De acordo com um relatório da Myeloma Working Group, a AL é o tipo mais comum de amiloidose sistêmica, com incidência de 10,8 casos por milhão de pessoas-ano, média de idade ao diagnóstico de 63 anos e com tempo de sobrevivência mediana, sem tratamento, de 12 meses. O conhecimento sobre os aspectos clínicos e os desfechos de pacientes com AL no Brasil são raramente relatados. **Objetivo:** Traçar um perfil epidemiológico dos pacientes com AL tratados em um hospital terciário no Sul do Brasil. **Métodos:** Foram analisados quanto aos seus dados clínicos e a sua evolução 16 pacientes com AL acompanhados no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro/15 e junho/16. Os critérios de inclusão foram presença de cadeias leves Kappa ou Lambda na eletroferese de proteína sérica ou urinária; biópsia de rins ou outros tecidos. Os dados clínicos coletados incluíram: perfil demográfico, tempo de sintomatologia até comprovação diagnóstica, tipo de cadeia leve envolvida, pico monoclonal de imunoglobulina de cadeia leve, local da biópsia, órgãos afetados, assim como função renal, dislipidemia, pressão arterial, calcio, hemoglobina, albumina e dosagem de imunoglobulinas. Também avaliou-se fração de ejeção e espessura do septo interventricular, tempo de seguimento, tratamentos

recebidos e sobrevida. Análise estatística foi baseada no teste do qui-quadrado, com nível de significância p < 0,05. **Resultados:** A amostra foi composta por 16 pacientes em sua maioria homens 11 (68,8%), a etnia mais frequente foi a branca, com 10 (62,5%) contra cinco (37,5%) negros. Diagnóstico de amiloidose sem associação a outras gamopatias ocorreu em oito (50%) pacientes, comprometimento de cadeias leves lambda em nove (56%) e de cadeia leve Kappa em sete (43,8%). O órgão mais frequentemente acometido foi o rim em 11 (68%), seguido por coração em seis (56,3%), os quais foram considerados AL por falta de tecnologia para descartar o diagnóstico de amiloidose senil. Figado, baço, túnel do carpo e língua também foram evidenciados. O pico monoclonal mais frequente foi o Gama, para onde migram as cadeias leves, em 14 (87,5%) pacientes, encontrou-se uma relação entre AL e dislipidemias em mais da metade da coorte, oito (53,3%). Sobrevida global foi de 32 meses para aqueles que não atingiram remissão completa ou resposta parcial muito boa. Foi encontrada uma relação significativa entre o número dos orgãos envolvidos e óbito, p = 0,013. **Conclusão**: O número de órgãos afetados parece ter correlação direta com a chance de óbito.

587. CARFILZOMIB, LENALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE (KRD) *VS.* LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (RD) IN PATIENTS WITH RELAPSED MULTIPLE MYELOMA (RMM) AND EARLY PROGRESSION DURING PRIOR THERAPY: SECONDARY ANALYSIS FROM THE PHASE 3 STUDY ASPIRE (NCT01080391)

Ludwig H[a], Dimopoulos M[b], Spicka I[c], Oriol A[d], Hajek R[e], Rosinol L[f], Siegel D[g], Mihaylov GG[h], Goranova-Marinova V[i], Rajnics P[j], Suvorov A[k], Niesvizky R[l], Jakubowiak A[m], San-Miguel J[n], Obreja M[o], Aggarwal S[o], Moreau P[p]

[a] *Wilhelminen Cancer Research Institute, Wilhelminenspital, Vienna, Austria*
[b] *National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*
[c] *First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic*
[d] *Institut Català d'Oncologia, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain*
[e] *University Hospital Brno and Faculty of Medicine, University of Ostrava, Ostrava, Czech Republic*
[f] *Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain*
[g] *John Theurer Cancer Center, Hackensack University Medical Center, Hackensack, Unites States*
[h] *Queen Joanna University Hospital, Sofia, Bulgaria*
[i] *Hematology Clinic University Multiprofile Hospital for Active Treatment, Plovdiv, Bulgaria*
[j] *Mór Kaposi Teaching Hospital, Kaposvár, Hungary*
[k] *First Republican Clinical Hospital of Udmurtia, Udmurtia, Russia*
[l] *Weill Cornell Medical College, New York, Unites States*
[m] *University of Chicago Medical Center, Chicago, Unites States*
[n] *Clinica Universidad de Navarra, Navarra, Spain*
[o] *Onyx Pharmaceuticals, Inc., Amgen Subsidiary, San Francisco, United States*
[p] *Université de Nantes, Nantes, France*

Background: The randomized phase 3 ASPIRE trial demonstrated an improvement in median progression-free survival (PFS) for KRd compared with Rd in patients with RMM (26.3 months *vs.* 17.6 months, p = 0.0001).[1] This post hoc analysis of ASPIRE studied KRd *vs.* Rd in patients with early disease progression in the first prior line. **Methods:** Patients were ≥ 18 years old, had RMM, and had received 1–3 prior lines. Patients were randomized 1:1 to 28-day cycles of KRd or Rd. Carfilzomib was given on days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 during cycles 1–12 and days 1, 2, 15, and 16 during cycles 13–18 (27 mg/m^2 [20 mg/m^2 on days 1 and 2 of cycle 1]). Patients in both arms received lenalidomide 25 mg on days 1–21 and dexamethasone 40 mg on days 1, 8, 15, and 22. The following subgroups were analyzed: patients who relapsed ≤ 1 year from starting the first line of prior therapy (early relapsers) and patients who relapsed ≤ 1 year from the first prior transplant (post-transplant early relapsers). **Results:** Relapse ≤ 1 year from starting the first prior regimen occurred for 87/396 patients in the KRd arm and 72/396 patients in the Rd arm. Median PFS for early relapsers was 24.1 months for KRd *vs.* 12.5 months for Rd (hazard ratio [HR]: 0.75; 95% confidence interval [CI]: 0.50–1.13), and overall response rate (ORR) was 79.3% for KRd *vs.* 61.1% for Rd (≥ complete response [CR], 21.8% *vs.* 4.2%). Relapse ≤ 1 year from first prior transplant occurred for 48 KRd and 49 Rd patients. Median PFS for post-transplant early relapsers was 17.3 months for KRd vs 11.1 months for Rd (HR: 0.87; 95% CI: 0.54–1.41), and ORR was 83.3% for KRd vs 61.2% for Rd (≥ CR, 12.5% *vs.* 4.1%). Grade ≥ 3 adverse events that occurred ≥ 5% more frequently in KRd than Rd (in either subgroup) included hypokalemia, neutropenia, febrile neutropenia, hypophosphatemia, and respiratory tract infection. **Conclusions:** In this *post hoc* subgroup analysis, addition of K to Rd led to clinically meaningful improvements in the PFS and ORR in RMM patients who had early progression following prior therapy (including transplant) and may have more aggressive disease.

Reference:

1. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015;372:142-52.

588. INFILTRAÇÃO MIELOMATOSA EM AMOSTRA DE LÍQUOR: RELATO DE CASO

Garcia KC, Souza TA, Tanizawa RSS, Teixeira CP, Freitas CVC, Rotondi EMA

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Descrever o achado de células mielomatosas em amostra de líquor de paciente em investigação diagnóstica. **Material e métodos**: Paciente feminina, 55 anos, atendida em hospital público da cidade de São Paulo, com queixa de lombalgia. Apresentava histórico de hipertensão arterial, *diabetes mellitus* e hérnia discal. De entrada, havia alteração da função renal, anemia e plaquetopenia. Iniciou hemodiálise, transfusão de hemácias e plaquetas. Após sete dias, apresentou pancitopenia, além de hemorragia intraparenquimatosa; drenado hematoma intraparenquimatoso, evoluiu com hipertensão intracraniana, com sinais tomográficos de edema encefálico difuso; foi a óbito 12 dias após a internação. **Resultados**: Os exames laboratoriais de entrada evidenciaram hiperuricemia, hipercalcemia, uremia, creatinina elevada, hipercalemia, aumento de DHL e β2 microglobulina. O hemograma mostrava Hb = 7,1 g/dL, GB = 7.760/mm^3, com neutrofilia relativa e presença de 6% de células atípicas, o que sugeriu linfoplasmoides; plaquetas = 33.000/mm^3. Com a evolução para pancitopenia, a contagem de GB = 1.630/mm^3, manteve anemia, plaquetopenia, presença de células plasmoides (entre 6 e 12%) e *rouleaux*. Nessa ocasião, foram colhidos mielograma, eletroforese de proteínas e imunofixação, que confirmaram o diagnóstico de mieloma múltiplo (MM). O mielograma apresentou 80% de plasmócitos, a eletroforese demonstrou hiperproteinemia à custa de hipergamaglobulinemia com pico monoclonal. A imunofixação revelou tratar-se de IgG lambda. O líquor (LCR), também colhido à época da hipertensão intracraniana, mostrou: células 28/mm^3, hemácias 7.000/mm^3; contagem diferencial 48% neutrófilos, 41% linfócitos, 3% monócitos e 8% de elementos plasmocitários; alguns nucleolados, o que sugeriu plasmoblastos. **Discussão**: O comprometimento do sistema nervoso central (SNC) é fato conhecido nos pacientes com MM. O SNC sofre as consequências das alterações metabólicas (hipercalcemia e uremia) e da hiperviscosidade presentes nessa doença. O acometimento leptomeníngeo é raro no MM. As alterações do LCR no MM estão relacionadas à circulação, à pressão e às alterações quantitativas e qualitativas das proteínas, manifestam-se por bloqueios raquemedulares parciais ou totais ou por hipertensão intracraniana consequente ao aumento de massa e/ou à dificuldade na reabsorção do LCR. A presença de células plasmáticas atípicas no LCR poderia indicar o comprometimento do SNC, porém tal fato é raro em virtude da localização extradural na maioria dos casos de MM. Nos casos de cirurgia descompressiva, discute-se se o aparecimento dessas células pode ser induzido pela manipulação cirúrgica dos pacientes. No caso descrito, a coleta do líquor precedeu o procedimento cirúrgico, foi então descartada essa possibilidade. **Conclusão**: O aparecimento de plasmoblastos no LCR seria o principal indicador do comprometimento do SNC no MM. Esse fato, porém, é raro e quando ocorre é num estágio avançado da doença. No caso descrito, as alterações citológicas do LCR foram importantes elementos para o diagnóstico, aliadas às dosagens bioquímicas, à imunofixação e ao mielograma.

Referência:

Santiago MF, Bassi GE. Alterações do líquido cefalorraqueano no mieloma múltiplo. Revisão de literatura e registro de um caso. Arq Neuropsiquiatria. 1982;40(3):276-280.

589. PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR DE ESTÔMAGO: RELATO DE CASO

Stoeterau KBL, Nunes FCL, Zeni LB, Maia PM, Zanella KR, Gentille AC, Colombo MDHP, Rodrigues PM

Centro de Pesquisas Oncológicas (CEPON), Florianópolis, SC, Brasil

Introdução: As células plasmáticas localizam-se em tecidos (trato respiratório superior e mucosa gastrointestinal) e órgãos do sistema linforreticular (medula óssea, linfonodo, baço, fígado). As neoplasias plasmocitárias originam-se a partir dessas células, cuja maior parte é de localização medular (mieloma múltiplo [MM] e plasmocitoma), o plasmocitoma extramedular (EMP) é mais raro. Esse constitui somente 3% de todas as neoplasias de células plasmáticas, está localizado, sobretudo, na cabeça, no pescoço e no trato respiratório superior. O **Objetivo:** Relatar um caso de EMP primário de estômago, que engloba menos de 5% dos EMPs, bem como delinear sua evolução clínica e tratamento. **Material e métodos**: Estudo descritivo baseado no relato de caso de um paciente masculino com epigastralgia. **Relato de caso**: MT, 71 anos, masculino, branco, procurou o serviço de onco-hematologia do Cepon, em 18/02/16, por epigastralgia, plenitude gástrica e perda de 8 kg desde abril de 2015. EDA de 05/10/15 evidenciou lesão ulceroinfiltrativa de 4 cm na cárdia, endurecida e sangrante ao toque, envolvia cerca de 80% da circunferência, cujo anatomopatológico foi compatível com plasmocitoma (CD138 positivo, kappa positivo, lambda negativo, CD56 inconclusivo). TC abdominal de 14/12/15 mostrou volumosa massa sólida homogênea, de 9,6 x 7,6 cm, que se estendia da cárdia à pequena curvatura, sem determinar quadro oclusivo. História pregressa de DM2, dislipidemia, arritmia em uso de marcapasso e câncer vesical (células transicionais) em 1988 com recidiva em 2009. Exame físico sem alterações. Exames complementares: fator monoclonal sérico (FM) 0,32 g/dL, imunofixação sérica com IgA kappa, eletroforese de proteína e imunoeletroforese urinária sem FM, IgA 406 mg/dL, IgG e IgM normais, hemograma e bioquímica sem alterações (cálcio, creatinina, ácido úrico, LDH) e B2M normal. Raio X de esqueleto sem lesões líticas, biópsia de medula óssea sem infiltração de MM e imunofenotipagem de medula com 0,01% de células plasmáticas (CD38++CD138+) policlonais. Paciente iniciou, em 25/01/16, radioterapia (RT) abdominal na dose total de 30Gy. Fez PET-TC, em 30/03/16, com achados inespecíficos e livre de doença. EDA pós-RT, em 28/06/16, com pangastrite enantemática moderada, retração cicatricial junto à cárdia e teste da urease negativo. **Discussão:** O EMP acomete frequentemente cavidade oral e trato respiratório superior; o comprometimento gástrico ocorre em menos de 5% dos casos. A maioria dos pacientes com EMP apresenta sintomas conforme o local do tumor, na maior parte inespecíficos. Por definição, não deve haver critérios que caracterizem MM. O diagnóstico é feito por meio de biópsia da lesão, que evidencia plasmócitos clonais. Atualmente, o PET-TC é uma boa ferramenta para avaliação de atividade da doença nas neoplasias plasmáticas. O tratamento de escolha é a RT com intenção curativa na dose de 30 a 50 Gy. A quimioterapia adjuvante não melhora a taxa de recaída ou sobrevida livre de doença. Quanto ao prognóstico, menos de 7% dos pacientes desenvolvem recorrência local pós-RT. A taxa de progressão para MM varia entre 11 a 30% em 10 anos; portanto, o acompanhamento em longo prazo é de extrema importância. **Conclusão:** Apesar da raridade de sua localizacão, o EMP de estômago deve ser considerado no diagnóstico diferencial de outros tumores gástricos mais prevalentes, como o adenocarcinoma.

590. MULTIPLE MYELOMA CANCER STEM CELLS: IMMUNOPHENOTYPIC AND FUNCTIONAL CHARACTERIZATION, GENE EXPRESSION PROFILING, AND THERAPEUTIC TARGETS

Dantonio PM[a], Alves VLF[a], Fernando RC[a], Oliveira MB[a], Teixeira D[b], Basso A[b], Colleoni GWB[a]

[a] *Departamento de Oncologia Clínica e Experimental, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*
[b] *Departamento de Microbiologia, Imunologia e Parasitologia, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil*

Background: Despite the increase in patients' survival over recent years, multiple myeloma (MM) remains incurable, and the persistence of cancer stem cells (CSCs) represents probable cause of drug resistance and disease relapse. It is possible to isolate these cells using surface antigen expression pattern ($CD19^+/CD34^+/CD138^-$) and the activity of an enzyme from aldehyde dehydrogenase (ALDH) family (Boucher et al., 2012). **Aims:** To isolate and characterize immunophenotypically, functionally, and by gene expression the MM-CSCs derived from bone marrow (BM) samples of newly-diagnosed MM patients. **Material and Methods:** BM aspirates were collected and $CD138^+$ cells were separated by magnetic sorting. The remaining cells were submitted to sorting by flow cytometry using the FACSAria II (Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA), labeled with anti-CD19 Pacific Blue (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA), anti-CD34 PE Cy7, and anti-CD138 APC (both from Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ, USA) antibodies, in addition to Aldefluor™ reagent (StemCell Technology, Vancouver, British Columbia, Canada). RNA was extracted and pre-amplified for PCR array analysis using RT²Profiler™ PCR Array Human Cancer Stem Cells (Qiagen, Hilden, Germany), to assess the expression profile of 84 genes related to tumor stem cells, and the results were evaluated with the online software provided by the platform manufacturer. **Results:** MM-CSCs ($CD34^+/CD19^+/CD138^-/ALDH1^+$) isolated from MM samples presented median of 1,748.5 events (ranging from 56 to 16,633, n = 16). The control group is composed of $CD138^+$ MM tumor cells (median of events = 72,904, ranging from 1,536 to 312,504, n = 15). Ten samples were analyzed by qPCR to date (five cases and five controls). Considering $2^{-\Delta Ct}$ calculation (*GAPDH* as normalizer) and a fold change of 2, 68 of the 84 genes were considered differentially expressed in MM-CSCs compared to tumor plasma cells. The difference in gene expression in both groups was statistically significant ($p < 0.05$) in 17 genes (13 overexpressed and four under-expressed), as calculated by Student's *t*-test. Among the overexpressed genes, *ALDH1A1*, *ENG*, *ETFA*, and *ITGB1* (CSC markers), *DNMT1* (self-renewal), and *FOXP1* (asymmetric division) are related to stem cell functions; *NFB* (signal transduction), *WEE1* (mitosis), and *CHEK1* (cell cycle) are or may be MM therapeutic targets, since there are available drugs targeting their encoded proteins. Among the under-expressed genes this study identified *CD38*, which validated the expression of this gene in tumor plasma cells used as controls. **Conclusion:** The preliminary data show that cells isolated using Boucher et al. (2012) selected markers have MM-CSCs characteristics, validated by the expression of six genes related to CSCs. Other genes were identified as possible targets of pre-existing drugs, which can be explored in the treatment of MM, including cell cycle related *WEE1* and *CHEK1*. Furthermore, it is suggested that CAR-T cell therapy against CD19 might be an option to eradicate residual MM disease, since it was confirmed that this antigen is present on the surface of MM-CSCs. **Funding:** FAPESP 2010/17668-6 and FAPESP 2015/23983-5. **Ethical approval:** 0127/2014.

591. PLASMOCITOMA SOLITÁRIO

Vargas A, Bittencourt RI, Teixeira BB, Molin CF, Durigon G, Freja AFG, Ludwig MV, Bosi GR, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Plasmocitoma é um tumor composto por plasmócitos com variáveis graus de maturação, histologicamente idênticos aos observados no mieloma múltiplo (MM). A apresentação inicial pode ocorrer como uma lesão óssea isolada (PSO) ou pode ser encontrado em tecidos moles, quando é chamado de plasmocitoma extramedular (PEM). A despeito de ressecção e/ou radioterapia, boa parte desses pacientes evolui para MM. **Objetivo:** Determinar as características e o perfil epidemiológico dos pacientes acompanhados no ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) portadores de PSO e PEM, detectar quem evoluiu para MM e definir a mediana de tempo até a ocorrência de tal desfecho. **Métodos:** Estudo retrospectivo observacional no qual foram selecionados os prontuários dos pacientes com diagnóstico inicial de plasmocitoma solitário, acompanhados no ambulatório do HCPA entre 18/10/2006 e 25/05/2016. Em seguida, também a partir dos prontuários, foram coletados os dados referentes às características clínicas e laboratoriais do momento do diagnóstico e procedeu-se à tabulação dos dados e à análise estatística descritiva. **Resultados:** Nossa população era composta por 15 pacientes, 11 (73%) homens com média de idade ao diagnóstico de 55,8 anos; 14 deles foram tratados com radioterapia e ressecção cirúrgica, um paciente tratou apenas com cirurgia e todos eram da etnia branca. A análise laboratorial inicial revelou médias de cálcio de 9,6, hemoglobina de 13,2, creatinina de 0,96 e albumina de 4,5; a mediana de plasmócitos na medula foi de 2,5% (0 a 7%). Dos 15 pacientes com plasmocitoma solitário, nove (60%) eram PSO e

seis (40%) eram PEM (dois em fossas nasais, um tireoide, um amígdala, um cervical e um retroperitônio). Dentre os portadores de PSO, cinco (55%) evoluíram para MM (80% eram cadeia leve Kappa), quatro deles o fizeram dentro do primeiro ano do diagnóstico e um em dois anos do acompanhamento; um dos pacientes que evoluiu para MM no primeiro ano do diagnóstico foi a óbito após cinco anos de acompanhamento. Também, três desses pacientes apresentaram plasmocitoma recorrente. Nenhum dos pacientes com PEM desenvolveu MM. Relevante nesse grupo foi a observação de que apenas o paciente com lesão inicial em retroperitônio apresentou plasmocitoma recorrente. **Conclusão:** Os plasmocitomas solitários ósseos são tumores raros, representam 3% a 7% dos mielomas. Em concordância com a literatura, nosso estudo apresentou uma relação homem/mulher de 4:1 e a idade média no diagnóstico foi de 50-60 anos. Pacientes com POS têm maior risco de evoluir para MM (50% em cinco anos x 25% dos PEM em 10 anos), principalmente nos primeiros dois anos do diagnóstico; 90% dos PEM se localizam na cabeça e no pescoço, especialmente no trato respiratório, o que não foi diferente em nossa população. O plasmocitoma solitário, apesar de raro, deve ser sempre lembrado para que o tratamento correto seja instituído, com os objetivos de controlar precocemente a doença e melhor sobrevida. A radioterapia é o tratamento padrão com resposta local em mais de 80% dos casos. Nosso objetivo maior é lembrar que o atraso no diagnóstico pode acarretar sérias complicações e culminar com a morte do paciente.

592. AVALIAÇÃO DE MIRNA E EXPRESSÃO DE ISOFORMAS DE HEPARANASE EM MIELOMA MÚLTIPLO

Pelarin MFA, Pinhal MAS

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

Objetivos: Identificar assinaturas específicas de miRNAs que possivelmente atuem como reguladores negativos de expressão de isoformas da heparanase (HPSE) em mieloma múltiplo (MM) e que possam ser futuramente usados como moduladores de expressão das isoformas de HPSE e servir para terapias alvo. **Material e métodos:** Por meio de análise *in silico* no *software* PITA-Segal-Lab e miRanda, foram selecionados miRNAs que alvejam as isoformas da HPSE (*miR-A*) e HPSE2 (*miR-B*). Pela exclusão da sequência de homologia entre as isoformas, foi excluída a possibilidade de um miRNA alvejar ambas HPSEs. Ao fim, a expressão desses miRNAs e das isoformas foi analisada em linhagens celulares de MM, U266 e RPMI 8226. Os ensaios de PCR quantitativo (qPCR) para expressão de miRNAs foram feitos com o uso do *kit TaqMan MicroRNA Assays* (Applied Biosystems) e ensaios de qPCR pelo método *Syber Green* e *Western Blotting* foram feitos para avaliar em HPSE a expressão de RNAm e proteína nas linhagens em estudo. **Resultados:** Os resultados demonstraram baixa expressão dos miRNAs em estudo e alta expressão das isoformas de HPSE (RNAm e proteína) nas linhagens em relação à célula não tumoral de linfócito B. Ensaios funcionais de transfecção com miméticos desses miRs têm sido feitos e os resultados demonstraram alteração nos níveis de expressão de HPSE e HPSE2. Foi constatada alteração da expressão tanto de HPSE quanto de HPSE 2 em linhagem celular RPMI 8226 quando transfectada com o mimético do *miR-A* (alvejante de HPSE). A expressão da HPSE foi 13 vezes inferior em relação ao controle, enquanto a HPSE2 apresentou expressão 10 vezes inferior em relação ao controle. Nas linhagens celulares transfectadas com o mimético de *miR-B* (alvejante de HPSE2), foi verificada alteração apenas da HPSE 2. A linhagem celular U266 transfectada demonstrou níveis de expressão de HPSE2 14 vezes inferiores ao controle de transfecção vazio e na linhagem RPMI 8226 a transfecção com o mimético de *miR-B* reduziu a expressão de HPSE2 sete vezes em relação ao controle. **Discussão:** A HPSE quebra fragmentos do glicosaminoglicano (GAG) heparan sulfato (HS) na superfície de membrana em regiões de alta sulfatação, libera fragmentos de HS solúveis, que por sua vez, podem estimular a liberação de citocinas via *Toll-like receptor*. A possível viabilidade de usar miRNAs para modular os níveis de HPSE em células tumorais pode contribuir para a descoberta de novas possibilidades de controle de citocinas, tais como a Interleucina-6 (IL-6), responsáveis pela resistência a tratamentos quimioterápicos, relacionadas à família de fatores de transcrição NF-KB e via STAT-3. **Conclusão:** O *miR-A* regulou negativamente a expressão do seu alvo, HPSE. Além disso, foi verificada também a redução da expressão de HPSE 2 em células transfectadas com o mesmo miR, o que indica uma possível correlação entre as isoformas, já que a possibilidade de o *miR-A* alvejar a HPSE 2 foi excluída. Esse resultado sugere que a expressão de HPSE 2 depende da expressão de HPSE; aparentemente o contrário não ocorre, já que a inibição de HPSE 2 por *miR-B* não afetou a expressão de HPSE. Ensaios de transfecção estão sendo feitos no momento para análise do perfil de GAGs e expressão de IL-6. Mais estudos são necessários para a identificação da possível correlação entre as isoformas de HPSE e a relação com vias de sinalização e o controle por miRNAs.

593. SCREENING PANEL IN MONOCLONAL GAMMOPATHIES AND UTILITY OF FREE LIGHT CHAIN ASSAY IN SERUM: A VIEW OF THE REALITY IN A PUBLIC HOSPITAL

Pena C[a], Ortiz M[b], Voisin J[c], Schmidt JD[d], Balboa V[b], Soares EM[e], Delgado F[f], Peralta A[b]

[a] *Sección Hematología, Hospital del Salvador (HDS), Santiago, Chile*
[b] *Laboratorio Reumatología/Inmunología, Hospital del Salvador (HDS), Santiago, Chile*
[c] *Residente de medicina interna, Hospital del Salvador (HDS), Santiago, Chile*
[d] *Residente de Hematología, Hospital del Salvador (HDS), Santiago, Chile*
[e] *The Binding Site, São Paulo, SP, Brazil*
[f] *The Binding Site, Buenos Aires, Argentina*

Introduction/Objectives: Since 2009, The International Myeloma Working Group guidelines have recommended the combination of serum protein electrophoresis (SPE), serum immunofixation (IFE), and serum free light chains (sFLC) as a diagnostic screen for multiple myeloma (MM) and related disorders. In this institution, this scheme is not always requested in a full fashion, and less than half of routine MM investigations are accompanied by a urine sample. Based on this reality, a more simple and efficient screening panel is sought. There is growing evidence to support the use of SPE and sFLC as a potential replacement for urine protein electrophoresis at diagnosis. Thus, this study evaluated whether a combination SPE + FLC can simplify the diagnosis of monoclonal gammopathy (MG). **Methods:** This was a prospective study. The authors studied 191 samples from patients with suspicion of MG from October 2013 until April 2016. The gold standard for diagnosis was bone marrow biopsy. The requested panel made by the doctor ("RP") was performed, plus the addition of FLC measurements. Sensitivity, specificity, and likelihood ratio (LR) of "SPE + sFLC" were analyzed. FLC assays were performed according to manufacture (Freelite, The Binding Site Group Ltd, Birmingham, UK). **Results:** SPE was evaluated in 191 patients, IFE in 72, and urine IFE in 38 patients. There is no sFLC availability in the public health system of Chile; this is why the international panel suggested for screening was not requested in any case. Seventy-five out of 191 patients had a final diagnosis of MG: 53 MM (39 IIMM, 12 LCMM, two NSMM), eight plasmacytoma, nine AL Amyloidosis, and five Waldeström Macroglobulinemia. Sensitivity of the "SPE + sFLCr" for MG diagnosis was 94.5% (95% CI: 89 to 99%), the specificity was 98.6% (95% CI: 96 to 100%), and LR (+) was 110 (95% CI 15.72 to 780.32) and LR (-) was 0.05 (95% CI: 0.02 to 0.13) **Discussion/Conclusion:** The panel recommended by the IMWG is not widely used in this institution. The panel SPE + sFLC proved to be very useful in this setting. SPE + sFLC was the simplest diagnostic algorithm for MG with high diagnostic sensitivity, and in this study, it had the additional benefit of not requiring urine samples. The international and local experiences support the authors' recommendation in promoting the adoption of the new algorithm.

594. PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR DE SEIOS PARANASAIS COM ACOMETIMENTO OCULAR: RELATO DE CASO E REVISÃO DA LITERATURA

Beteille EA, Guaraná M, Araújo AC, Baptista RL, Solza C

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Introdução: Inicialmente descrito em 1905 por Schridde, o plasmocitoma extramedular (PEM) é caracterizado por proliferação de plasmócitos monoclonais não oriundos da medula óssea. Representa menos de 1% dos cânceres de cabeça e pescoço e podem se apresentar como massa solitária ou, menos frequentemente, como tumores múltiplos. O trato respiratório superior é o principal sítio extramedular, responsável por 80% dos casos. A presença de pico monoclonal na eletroforese de prote-

ínas séricas pode ocorrer em até 20% dos casos e em aproximadamente 1/3 dos casos há a possibilidade de evolução para mieloma múltiplo. O curso clínico é indolente e, em geral, os sintomas são decorrentes de efeitos compressivos locais: obstrução nasal, edema, epistaxe e proptose quando há envolvimento da órbita. O diagnóstico do PEM é feito por meio de biópsia da lesão e análise imuno-histoquímica da peça. Em geral, o tratamento é cirúrgico ou com radioterapia. **Objetivo:** Relatar o caso de uma paciente com plasmocitoma extramedular de seios paranasais com envolvimento do globo ocular; e revisão da literatura. **Metodologia:** Revisão de prontuário com levantamento de dados clínicos e laboratoriais e revisão da literatura. **Resultados:** Paciente feminino, 57 anos, hipertensa, apresenta tumoração no olho esquerdo com aumento progressivo ao longo de cinco meses que provocou compressão do ducto lacrimal e proptose associada a lacrimejamento, redução da acuidade visual, proptose e voz anasalada. Refere emagrecimento de 2 kg no período e nega cefaleia. Na tomografia de crânio havia volumoso processo expansivo de densidade de partes moles que ocupava os seios paranasais. A biópsia da lesão mostrou proliferação de plasmócitos entremeados por linfócitos pequenos. O estudo imuno-histoquímico revelou CD3-, CD20-, CD138+, Kappa e Lambda positivos, Ki67 20%. Descartaram-se outras alterações, como hipercalcemia, anemia, insuficiência renal, lesões ósseas líticas e infiltração medular por plasmócitos (< 10%) foi estabelecido o diagnóstico de PEM solitário e a paciente foi encaminhada à radioterapia. **Discussão**: O plasmocitoma extramedular corresponde a 3% das neoplasias de células plasmáticas. Acomete indivíduos principalmente na faixa de 55-60 anos e aproximadamente dois terços são homens. Pode surgir em pacientes com diagnóstico prévio de mieloma múltiplo ou ser solitário, é possível nesse caso a presença de pico monoclonal na eletroforese de proteínas séricas e/ou urinárias sem configurar doença sistêmica. **Conclusão**: O caso apresentado destaca-se pela raridade da doença e do comportamento agressivo. Além disso é importante o acompanhamento regular, tendo em vista a possibilidade de evolução para mieloma múltiplo, principalmente quando não for possível a redução completa da massa tumoral.

595. FREE LIGHT CHAIN RATIO AS A SIMPLE PROGNOSTIC MARKER, EXPERIENCE FROM HOSPITAL DEL SALVADOR, SANTIAGO, CHILE

Pena C[a], Ortiz M[b], Voisin J[c], Schmidt JD[a], Balboa V[b], Vargas PS[a], Peralta A[b], Soares EM[d], Delgado F[e]

[a] *Sección Hematología, Hospital del Salvador (HDS), Santiago, Chile*
[b] *Servicio Medicina Interna, Hospital del Salvador (HDS), Santiago, Chile*
[c] *Laboratorio Reumatología/Inmunología, Hospital del Salvador (HDS), Santiago, Chile*
[d] *The Binding Site, São Paulo, SP, Brazil*
[e] *The Binding Site, Buenos Aires, Argentina*

Introduction/Aim: Median survival in MM patients is highly variable, with a median of approximately 5 years. The most widely used staging systems in MM is the International Staging System (ISS). Others have been studied, including serum free light chain (sFLC) concentrations and ratio (sFLCr). This study aimed to evaluate the utility of FLCs as prognostic markers in MM patients at diagnosis in this institution. **Methods:** This was a prospective study. The authors measured sFLC in 53 newly diagnosed MM (39 Intact Ig MM, 12 light chain MM, two non secretory MM) at this center (Hospital del Salvador, Santiago de Chile) from October 2013 until April 2016. The sFLCr was calculated with the involved monoclonal light chain as the numerator. Patients were divided into a "low group" (< 50 sFLCr) and a "high group" (> 50 sFLCr) using the cut off previously reported in literature. The median follow-up was 13 months. Overall survival (OS) of the different groups was analyzed by the Kaplan-Meier method and compared by log-rank. **Results:** This study evaluated 53 MM patients. During the period of study, there were 17 deaths (32%). Twelve (70%) of these deaths presented with an ISS score of 3. Mortality rates were lower in the group of patients with "low" sFLCr (22.2%), as compared to patients with a "high" sFLCr (53.3%). The OS at two years was 74% for "low sFLCr" *vs.* 28% for "high sFLCr" patients (Figure 1), and was statistically significant ($p = 0.03$). **Discussion/Conclusion:** sFLCr can be used as an easy prognostic indicator in newly diagnosed, symptomatic MM, especially when high risk patients (> 50 sFLCr) are identified. The introduction of biomarkers in the evaluation of MM patients will enable better risk assessment and rational follow up.

596. USO DE BORTEZOMIBE EM PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO REFRATÁRIO: RELATO DE CASO

Golin AR[a], Araújo TFN[a], Andrade CS[a], Silva JBCB[b]

[a] *Pontifícia Universidade Católica de Campinas (PUC-Campinas), Campinas, SP, Brasil*
[b] *Clínica Médica Medeiros, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: Bortezomibe é um medicamento antineoplásico citotóxico que age por meio da inibição do proteassoma, impede o crescimento e mata as células tumorais, pode ser usado como monoterapia ou concomitante a outros medicamentos no tratamento do mieloma múltiplo (MM), com taxas de resposta de 43 a 76%. **Objetivo:** Avaliar o uso de bortezomibe em paciente com MM refratário. **Material e métodos:** Avaliação do prontuário do paciente e revisão de artigos da literatura. **Relato de caso:** Paciente ACL, masculino, 58 anos, diagnosticado com MM IgG Kappa em agosto/2011 (apresentava 50% de plasmócitos na biópsia de medula óssea), recebeu, ainda em outro serviço, quimioterapia com protocolo VAD e foi submetido ao transplante de medula óssea (TMO) autólogo, em março de 2012. Após quatro meses do TMO, havia presença de proteína monoclonal sérica nos exames, manteve-se o uso de talidomida 200 mg e prednisona 40 mg até abril/2015, quando, devido a eventos adversos e intolerância das medicações, foi iniciado desmame do corticoide, dose de talidomida reduzida para 100 mg e foi solicitado início do uso de bortezomibe. Em maio/2015, optou-se por iniciar protocolo VTD, porém o paciente não tolerava o uso de corticoide. Devido a HAS e hiperglicemia de difícil controle, foram feitos os quatro primeiros ciclos de VTD sem corticoide e os dois subsequentes com 50% da dose preconizada de dexametasona. Já após dois ciclos, o paciente apresentou melhoria de todos os parâmetros citados, exceto na presença de proteína monoclonal e apenas no intervalo entre o 5º e 6º ciclos, passou a apresentar queda no valor da proteína monoclonal. Assim, optou-se por mais dois ciclos de VTD (também com 50% da dose de dexametasona). Após esses dois ciclos adicionais, última dose em março/2016, o paciente se encontra bem clinicamente, com bom *status performance*, e apresentava cálcio e função renal normais, ausência de anemia e proteína monoclonal abaixo de 1 g/dL. Atualmente aguarda novo TMO autólogo. **Discussão/Conclusão**: Apesar dos progressos no tratamento, o MM ainda é uma doença incurável e a maioria dos pacientes recidivará ou ficará refratária ao tratamento, como no caso relatado. Dentre as opções terapêuticas, podem ser considerados a reintrodução do tratamento usado como terapia inicial, o TMO autólogo e as novas drogas, como o bortezomibe. Um estudo comparou bortezomibe com altas doses de dexametasona em doentes com MM refratário que receberam de uma a três terapias anteriores; os doentes tratados com bortezomibe tiveram maiores taxas de resposta e uma sobrevida maior. A taxa de sobrevida de um ano foi de 80% entre os pacientes que fizeram uso de bortezomibe e 66% entre os que fizeram uso de dexametasona. O protocolo VAD não é mais indicado como primeira linha e, como foi feito em outro serviço, não temos informações sobre sua indicação neste caso. A terapia de indução VTD antes do TMO autólogo melhora significativamente a taxa de resposta e representa um novo padrão de tratamento para pacientes com MM elegíveis para TMO. Cavo et al. compararam os esquemas VTD e TD e observaram taxas de resposta completa de 31 e 11% respectivamente, após a indução. O esquema VTD apresenta uma maior taxa de resposta completa pós-transplante e também uma maior sobrevida livre de progressão, é considerado um regime de indução eficaz antes do TMO autólogo.

597. MENINGITE MIELOMATOSA: RELATO DE CASO

Gravina J, Pena E, Valle C, Abreu TR, Rego M, Oliveira JPR, Arcuri I, Gonzaga Y, Barreto L

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

Introdução: As manifestações neurológicas são comuns em pacientes com mieloma múltiplo (MM), a neuropatia periférica é a mais referida. Os sintomas centrais (alteração do sensório, desorientação) estão mais comumente relacionados à hipercalcemia e a infecções. A meningite mielomatosa é rara (< 1% dos casos) e invariavelmente associada a prognóstico reservado, ocorre em pacientes previamente tratados (75%). Relatamos o caso de uma paciente que apresentou infiltração de sistema nervoso central (SNC) por células do mieloma ao diagnóstico. **Relato de caso:** Paciente de 53 anos, sexo feminino, admitida em março de 2016 no Serviço de Hematologia com quadro de desorientação, hipercalcemia, insuficiência

renal e anemia. Apresentava ao mielograma infiltração por mais de 90% de plasmócitos clonais, classificada como MM cadeia leve lambda, ISS III, DS IIIB. Foi iniciado tratamento com esquema VTD (velcade, talidomida e dexametasona) e pamindronato, além de suporte dialítico. A paciente evoluiu com melhoria dos parâmetros laboratoriais, porém manteve quadro neurológico inalterado. Foi feita tomografia de crânio, que não evidenciou alterações. Feita, então, punção lombar diagnóstica, que detectou infiltração de sistema nervoso central por células plasmáticas. Foi associada tripla quimioterapia intratecal (ARAC-MTX-dexa) ao tratamento sistêmico, porém o líquor persistiu infiltrado. A paciente evoluiu com quadro de sepse pulmonar, insuficiência respiratória e hemodinâmica, inviabilizou a radioterapia (RT), com evolução para disfunção orgânica múltipla e óbito em menos de dois meses do diagnóstico. **Discussão:** A meningite mielomatosa é uma apresentação clínica rara, mas está mais associada a estágios avançados da doença (DS/ISS), leucemia de células plasmáticas, MM IgA e IgD. Independentemente das características clínicas prévias, após o diagnóstico de infiltração neoplásica de SNC o prognóstico torna-se sombrio. As estratégias de tratamento atualmente se resumem a RT associada a quimioterapia intratecal e quimioterapia sistêmica, que não apresentam o efeito desejado. **Conclusão:** A meningite mielomatosa deve ser considerada como diagnóstico diferencial em pacientes com MM e manifestação neurológica central, que persiste após a resolução de causas metabólicas mais comuns. No Brasil, o tratamento disponível que apresenta melhor resposta global é a RT e essa não deve ser postergada. Novos agentes, como talidomida, lenalidomida e bortezomib, não demonstraram melhoria na taxa de resposta, porém com o surgimento de novos inibidores de protease com penetração de SNC (marizomib) há a possibilidade de resultados promissores no futuro.

598. DIAGNÓSTICO DE MIELOMA MÚLTIPLO EM PACIENTES IDOSOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Melo MCA, Gustavo FCK

Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, SC, Brasil

Objetivo: Diagnóstico do mieloma múltiplo em pacientes idosos, tratar de suas dificuldades de acesso da descoberta da doença para o seu possível tratamento. **Material e métodos:** Estudo exploratório por meio de revisão bibliográfica pesquisada por fonte de dados informatizados como PubMed, SciELO, MEDLINE e LILACS. **Resultados:** Para o diagnóstico clínico do mieloma múltiplo (MM), são observados os seguintes sintomas: dor óssea, hipercalcemia, insuficiência renal causada pela precipitação de cadeias monoclonais nos túbulos coletores, anemia e infecções bacterianas. Em alguns casos pode ser assintomática, é descoberta por acaso por meio de exames laboratoriais. Outro caminho é o diagnóstico por imagem, tomografias, radiografias e ressonância magnética. Quando se trata de pacientes idosos, o diagnóstico é difícil e, portanto, a avaliação e a escolha do tratamento devem ser feitas com muita cautela. **Discussão:** O MM pode ser definido como uma proliferação de células plasmáticas de um único clone que produz a imunoglobulina monoclonal (Ig) de células neoplásicas. O MM é responsável por 1% das neoplasias e 13% de cancros hematológicos. A doença se associa com a disfunção dos órgãos e é um tumor que causa a desordem das células neoplásicas do plasma que poderão ser distinguidas pela proliferação clonal na medula óssea de células plasmáticas malignas com presença da proteína monoclonal no sangue ou na urina. Geralmente, há a ocorrência de inúmeras complicações que surgem juntamente com a doença, como anemia, hipercalcemia, destruição óssea e maior susceptibilidade a infecção. Os idosos têm risco de fragilidade muito elevado, uma síndrome mal definida, que pode vir a ser característica de diversos sistemas fisiológicos, resulta assim em uma elevação do risco de hospitalização e consequente expectativa de vida reduzida. O MM é uma doença que atinge os idosos com uma idade média no início dos 70 anos. É altamente difícil chegar a um diagnóstico de mieloma, avaliar e escolher o tratamento quando se trata de pacientes muito idosos. Geralmente, há atraso entre o início dos sintomas, e o diagnóstico dura em média seis meses sua descoberta. As características clínicas do mieloma são inúmeras, incluindo dor óssea, fadiga, anemia inexplicável, hipercalcemia, recorrentes infecções bacterianas, dentre outras. Dos pacientes portadores de mieloma, 40% apresentam insuficiência renal aguda, profunda hipercalcemia, compressão da medula espinhal e fratura. O diagnóstico do mieloma requer o aparecimento de uma população clonal de células plasmáticas que podem estar tanto no interior da medula óssea quanto dentro de um osso ou plasmocitoma extramedular. **Conclusão:** Por ser responsável por 1% das neoplasias, 13% de cancros hematológicos e capaz de levar ao comprometimento de órgãos vitais, o MM deve ser diagnosticado e tratado o mais rapidamente possível. O diagnóstico do MM é difícil e complicado, não pode deixar qualquer sintoma de lado. Desse modo, tanto os exames laboratoriais quanto os de imagem devem ser associados para uma melhor análise.

599. RÁPIDA PROGRESSÃO DE AMILOIDOSE SISTÊMICA APÓS TRANSPLANTE AUTÓLOGO: RELATO DE CASO

Silva CXE, Nogueira FL, Neto NN, Salles LR, Casas PHFDCL, Azevedo PDG, Silva ROPE

Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

Objetivo: Relatar caso clínico de amiloidose sistêmica (AL) que evoluiu com rápida progressão para disfunção orgânica após transplante autólogo de medula óssea. **Material e métodos:** Revisão de prontuário e de bibliografia. **Introdução:** Amiloidose sistêmica de cadeia leve (AL) é uma gamopatia monoclonal caracterizada por deposição de fragmentos de cadeia leve nos tecidos que leva a disfunção orgânica. A extensão do depósito, bem como a disfunção associada, é um fator prognóstico. O tratamento para a AL é baseado na idade e no acometimento sistêmico e deve ser guiado por marcadores hematologicos e cardíacos. Altas doses de quimioterapia seguida de transplante autólogo de medula óssea (TMO) são uma opção em pacientes selecionados e podem levar a remissões prolongadas. **Resultados**: GDL, sexo masculino, 58 anos, previamente hipertenso, iniciou em ago/2015 quadro de perda ponderal, diarreia, lesões purpúricas em pele e sangramento gengival associado à enterorragia. Biópsia gengival demonstrou depósitos de material eosinofílico amorfo (corados pelo vermelho congo), compatíveis com depósito amiloide. Imunofixação urinária apresentava componente monoclonal IgG lambda, confirmou o diagnóstico de amiloidose sistêmica do tipo AL. Como se tratava de paciente com menos de 70 anos, COOG < 2, sem hipotensão postural e com menos de três órgãos acometidos, foi encaminhado para TMO. Exames pré-transplante evidenciaram proteinúria: 610 mg/24h, troponina: 0,08 ng/mL, pro-BNP: 322 ng/L e fosfatase alcalina: 58 U/L. Ecocardiograma nov/2016: hipertrofia biventricular; parede posterior VE: 15 mm (VR: 06-11 mm); VE com função sistólica normal e grau III de disfunção diastólica (padrão restritivo); septo interventricular: 15 mm (VR: 06-11 mm). Como o TMO não foi uma opção de tratamento prontamente disponível, iniciou-se quimioterapia com ciclofosfamida e dexametasona na tentativa de reduzir a progressão da doença. Paciente foi submetido ao TMO autólogo em 29/01/16. Após o procedimento persistiu com diarreia, lesões purpúricas, fragilidade capilar, além do surgimento de hipotensão postural sintomática, vômitos pós-alimentares e anasarca. Exames complementares mostraram pioria da proteinúria (3,31 g/24h), elevação da troponina (0,27 ng/mL) e da fosfatase alcalina (124 mg/dL). Novo ecocardiograma de abr/2016 evidenciou aumento biatrial importante; VE hipertrófico com função sistólica global preservada; parede posterior de VE: 19 mm (VR: 06-11 mm); VD hipertrófico e normocontrátil; septo interventricular: 15 mm (VR: 06-11 mm); disfunção diastólica de grau III do VE (padrão restritivo). O paciente progrediu com pioria da disfunção orgânica e evoluiu para óbito em 04/06/2016. **Discussão:** Como se tratava de paciente elegível para TMO segundo a estratificação prognóstica de Mayo, foi submetido ao transplante na tentativa de controlar a produção da proteína amiloide e obter remissão prolongada. No entanto, não só não atingiu controle da doença como progrediu a disfunção orgânica. Não foram encontrados na literatura outros relatos de progressão após TMO em pacientes com amiloidose, porém o comprometimento cardíaco pode aumentar a mortalidade. **Conclusão:** Amiloidose AL é uma gamopatia monoclonal potencialmente fatal. Apesar de dados na literatura demonstrarem melhoria da sobrevida com o TMO, alguns casos podem não apresentar resposta.

600. ANÁLISE CLÍNICA E EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA DE PORTO ALEGRE

Teixeira BB, Bittencourt RI, Zaltron RF, Bosi GR, Pereira MP, Vargas A, Durigon G, Freja AFG, Silla LMR, Daudt LE

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia hematológica de alta morbimortalidade e frequência na população, com poucos estudos

no sul do país. **Objetivo:** Caracterização clínico-epidemiológica e correlaciomento da resposta ao tratamento e demais variáveis. **Métodos:** Estudo retrospectivo, de análise de prontuários do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foram inclusos pacientes diagnosticados com MM de janeiro de 2012 a dezembro de 2015. Foram usados os critérios do *International Mieloma Working Group* para diagnóstico e análise de resposta. A taxa de resposta foi categorizada em respondedores, com resposta ao menos parcial, e não respondedores, para fins de análise. Foram usados testes quiquadrado para correlação das variáveis categóricas. **Resultados:** Identificamos 70 casos de MM nesse período, 36 (51%) pacientes do sexo feminino e 53 (76%) da etnia branca. A idade mediana foi de 62 (27-88) anos, 42 (60%) com idade menor do que 65. O sintoma mais frequente foi dor óssea (82%), desses, 72% apresentavam lesões líticas e 55% já haviam apresentado fraturas, seguidas de anemia (74%), insuficiência renal (40%) e hipercalcemia (20%). Houve oito (11%) pacientes que necessitaram de hemodiálise ao diagnóstico. O tipo de cadeia mais comum foi IgG em 64%, seguido de cadeias leves 23% (lambda em 16% e kappa em 7%) e IgA em oito casos (11%). Apenas um caso foi não secretor. O medulograma apresentou mais de 60% de plasmócitos em 18 casos (26%). O LDH apresentou-se alto em 12 casos (17%). Conforme o escore de Durie-Salmon, pudemos classificar os pacientes em classe I (7%), classe II (10%), classe IIIa (51%) e classe IIIb (31%). Conforme o escore de *International Staging Sistem* (ISS) pudemos classificá-los em classe I (19%), classe II (36%) e classe III (46%). Foram observados casos de mieloma secundários a gamopatia monoclonal de significado indeterminado em dois casos, plasmocitomas em dois casos, *smoldering* mieloma em um caso e neoplasias não hematológicas em cinco casos. Houve cinco diagnósticos concomitantes de amiloidose, porém nenhum caso de amiloidose foi diagnosticado no acompanhamento desses pacientes. A maioria foi considerada como elegível para transplante autólogo de medula óssea (56%), conforme protocolo institucional, pelos fatores de idade menor do que 65 anos, *performance status* < 2 e ausência de comorbidades impeditivas. Apenas um paciente > 65 anos foi considerado apto para o transplante e dentre os pacientes jovens apenas cinco não foram considerados para a modalidade devido a comorbidades. Até a data fim de acompanhamento, em junho de 2016, 42 pacientes (60%) estavam vivos. A comparação entre a taxa de resposta e as demais variáveis mostrou-se estatisticamente significativa para o *status* vital ao fim do acompanhamento ($p < 0,0001$), escore ISS ($p < 0,021$), gênero feminino ($p < 0,032$) e beta-2 microglobulina ($p < 0,046$). **Discussão:** As variáveis clinicoepidemiológicas tiveram frequências semelhantes às da literatura. Destacamos em nossa casuística, porém, a maior incidência de pacientes femininas e brancos em relação à literatura. Algumas variáveis, como sexo feminino, menores escores de ISS e níveis de beta-2 microglobulina, apresentaram correlação com melhores taxas de resposta. Melhores taxas de resposta também se correlacionaram com o *status vital* ao fim do acompanhamento.

601. NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES PORTADORES DE MIELOMA MÚLTIPLO ATENDIDOS NO HEMOPE

Holanda MA, Guimaraes TMR

Universidade de Pernambuco (UPE), Recife, PE, Brasil

Introdução: O mieloma múltiplo (MM) caracteriza-se por expansão clonal plasmocitária na medula óssea e produção de imunoglobulina monoclonal, promove progressivamente destruição óssea, falência renal, supressão da hematopoese e infecções. A quimioterapia usada no tratamento dos pacientes pode provocar efeitos colaterais sobre o sistema nervoso periférico, levar os pacientes a apresentar neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN), que é caracterizada por dormência de extremidades, calor, frio, disestesia e deficiência motora grave acompanhados por ardor, queimação, formigamento ou dor neuropática. **Objetivo:** Identificar a frequência de neuropatia periférica em portadores de MM em tratamento quimioterápico no hospital do HEMOPE, de setembro a outubro de 2014. **Material e métodos**: Fez-se um estudo transversal com 22 (81%) dos portadores de MM, maiores de 20 anos. Foram excluídos cinco pacientes que não compareceram ao serviço. Usou-se o questionário FACT&GOG-Ntx para autoavaliação de neurotoxicidade de David Cella (2009) e validação linguística pela Facit.org (http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires). O questionário consiste em 11 perguntas sobre presença de sintomas de neuropatia periférica, na escala de 0 a 4. Após, foi feita a média das respostas dos sintomas e posteriormente a média e o desvio padrão do conjunto dos sintomas. As respostas foram categorizadas em dois grupos (36-65 anos; maiores de 65 anos) e analisadas pelo teste *t* de Student. **Resultados:** 1. Variáveis sociodemográficas: verificamos 59% do sexo feminino; 45,5% declararam cor da pele branca; 36,3% eram casados; 54,6% tinham nível fundamental; 31,8% desenvolviam atividades domésticas, 27% eram aposentados e 54,6% viviam com um salário mínimo. 2. Tratamento quimioterápico: 59% dos pacientes já haviam feito cinco ciclos de tratamento e estavam entre 8º-22º dose. Houve predomínio de protocolos que envolveram bortezomibe/ciclofosfamida (40,9%) e bortezomibe (27,3%). 3. CIPN: Verificamos no grupo > 65 anos maior intensidade dos sintomas neuropáticos (média: 1,65 ± 0,44; $p < 0,001$) e no grau de severidade (50% grau II e 37,5% grau III; $p < 0,05$). O grupo 36-65 anos apresentou sintomas de neuropatia (média: 1,03 ± 0,48) e grau de severidade (50% grau I e 42,9% grau II). Os sintomas mais frequentes foram: "dormência e formigamento em mãos" (média: 2,1), "dormência e formigamento em pés (média: 2,2), "desconforto nas mãos" (média: 2) e "dor nas articulações ou câimbras musculares" (média: 2). **Discussão:** Na ausência de tratamento farmacológico que não promova neurotoxicidade, a modificação da dose (redução, interrupção ou descontinuação) conforme o grau de CIPN continua a ser o padrão-ouro no manejo da neuropatia periférica. O controle próximo e ativo da neuropatia é comprovadamente importante para uma melhor resolutividade e manutenção da resposta dos pacientes ao quimioterápico. O racional é que, dessa forma, consigam-se manter as doses e os ciclos no tempo ideal, para atingir as melhores respostas, sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. **Conclusões:** A CIPN é comum em pacientes com MM atendidos na instituição pesquisada. O grupo etário maior de 65 anos apresentou maior intensidade dos sintomas neuropáticos, além de apresentar neuropatia periférica grau III.

602. ASPLENIA FUNCIONAL COMO MANIFESTAÇÃO ESPECTRAL DE AMILOIDOSE *LIGHT CHAIN* EM INDIVÍDUO JOVEM

Prestes POP, Okada LY, Ferreira APS, Gabe C, Nogueira FM, Gomes MP, Lage LAC, Martinez GA, Pereira J

Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Amiloidose de cadeia leve livre (AL) é uma doença rara, caracterizada por uma população clonal de plasmócitos da medula óssea que produzem imunoglobulina de cadeia leve livre que formam fibrilas proteicas insolúveis. Essas se depositam em diversos tecidos e levam à disfunção dos órgãos afetados. O diagnóstico é feito por meio de biópsia tecidual em coloração pelo vermelho congo que evidencia depósito amiloide com birrefringência verde-maçã à luz polarizada. **Objetivo:** Relato de caso de amiloidose sistêmica AL, associada a asplenia funcional secundária ao acometimento da doença. **Relato de caso:** WTML, homem, 33 anos, refere quadro de astenia, perda ponderal de 12 kg, urina espumosa e percepção de adenomegalias desde janeiro de 2016. Procurou serviço médico em junho de 2016 para investigação do quadro. Ao exame físico apresentava linfonodomegalias cervicais, axilares e inguinais, com tamanho entre 0,5 e 2 cm, fígado palpável a 1 cm do rebordo costal direito, espaço de Traube ocupado à percussão, com baço não palpável. Exames iniciais: Hb 11,3 g/dL; creatinina 0,8 mg/dL; eletroforese de proteínas séricas: presença de pico monoclonal 2,7 g/dL; imunofixação sérica e urinária com presença de paraproteína IgG/lambda; eletroforese de proteínas urinárias com pico monoclonal na fração gama de 0,37 g/dL, proteinúria de 5,82 g/vol. Aspirado de medula óssea: presença de 10,8% de plasmócitos típicos. Tomografia de abdome: hepatoesplenomegalia, linfonodomegalias mesentéricas de 2 cm, linfonodos proeminentes periaórticos e ilíacos bilaterais. Tomografia de tórax sem alterações. Paciente foi internado em 20/06/16 por quadro de choque séptico de foco abdominal, revertido após 24 horas em UTI. Apesar da estabilidade hemodinâmica, apresentou pioria progressiva de função renal com necessidade transitória de hemodiálise, foi submetido à pulsoterapia com metilprednisolona pela hipótese diagnóstica de glomerulonefrite rapidamente progressiva. Foi revisada lâmina de sangue periférico, com achado de corpúsculos de Howell-Jolly nas hemácias. Feita biópsia de linfonodo abdominal que demonstrou depósito estromal e perivascular de substância granulosa fracamente eosinofílica em meio a exsudado fibrinoso. Resultado de biópsia renal: amiloidose renal com acometimento mesangial moderado global e difuso. Pesquisa de material amiloide pela coloração de vermelho congo foi positiva em ambas as amostras. Paciente sem sinais de neuropatia e com ecocardiograma transtorácico e valores de troponina e NT-pró BNP den-

tro da normalidade. Iniciado tratamento quimioterápico com protocolo CyBorDex (ciclofosfamida, bortezomibe e dexametasona) e consolidação com transplante de medula óssea autólogo. **Discussão:** A esplenomegalia é apresentação comum de amiloidose AL. No entanto, a asplenia funcional adquirida é manifestação rara da doença. Essa é atribuída à alteração da função reticulo-endotelial do baço pelo depósito de proteína amiloide na polpa esplênica. Amiloidose e sarcoidose são as únicas doenças descritas que levam a hipoesplenismo associado à esplenomegalia. Vacinação contra germes encapsulados está indicada para esses pacientes. **Conclusão:** Asplenia funcional deve ser suspeitada em pacientes com amiloidose AL que cursam com infecções graves e recorrentes e apresentam achado de corpúsculos de Howell-Jolly na hematoscopia.

603. SÍNDROME DE POEMS COM MANIFESTAÇÕES COMUNS À ESCLEROSE SISTÊMICA: UM IMPORTANTE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Nicacio JM[a], Ganacini PR[b], Melo ACG[b], Simões LCC[c]

[a] *Universidade Federal do Vale do São Francisco (UNIVASF), Petrolina, PE, Brasil*
[b] *Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), São José do Rio Preto, SP, Brasil*
[c] *Instituto Nacional do Seguro Social (INSS), Brasil*

Introdução: A síndrome de POEMS consiste numa rara discrasia plasmocitária monoclonal caracterizada por polineuropatia, organomegalia, endocrinopatia e lesões de pele. A literatura registra que as lesões dermatológicas ocorrem em 68-91% dos casos (Barete S et al., 2010) e podem levar ao diagnóstico equivocado de esclerose sistêmica, principalmente quando os demais achados clínico-laboratoriais da síndrome de POEMS são discretos ou tardios. **Objetivos:** Correlacionar as semelhanças clínicas entre esclerose sistêmica e síndrome de POEMS e alertar para o diagnóstico diferencial precoce. **Relato de caso:** Paciente de 53 anos, sexo feminino, parda, procedente de Olímpia (SP), funcionária pública, procurou serviço médico com queixa de adinamia, fraqueza em membros inferiores (MMII), com preservação dos membros superiores (MMSS), parestesia e dor em pontada em pés, de quase dois anos de evolução. Sem sintomas constitucionais ou comorbidades. Ao exame físico apresentava reflexos patelares lentificados, força grau 4 em MMII (Oxford), sensibilidade térmica reduzida, pele espessada e esclerótica em mãos e pés, com preservação da polpa digital. Seis meses após, evolui com perda ponderal significativa, dispneia leve em repouso, pioria do quadro neurológico (dor neuropática, força grau 3 em MMSS e MMII). Apresentava ainda rubor e lipodistrofia facial, cianose de extremidades, pioria da esclerose cutânea em terço distal dos antebraços, mãos e pés, esclerodactilia e edema (2+/4) de MMII. Ausculta cardiopulmonar normal. Exames mostraram: plaquetose persistente (741.000), proteína monoclonal IgA/lambda, TSH aumentado, eletrólitos normais, anticentrômero, antinucléolo e topoisomerase negativos. Demais exames mostraram neuropatia desmielinizante de padrão misto grave em MMII; atelectasia bibasal, sem derrame pleural e parênquima pulmonar preservado, esplenomegalia homogênea, sem adenomegalia, imagens escleróticas em ilíaco, sacro e corpos vertebrais de L4 e S1 (tomografia computadorizada); espirometria: distúrbio restritivo grave e ecocardiograma normal; fundoscopia: edema de papila bilateral moderado. Medula óssea: plasmocitose leve (< 10%), agrupamentos de megacariócitos, cariótipo 46, XX. Biópsia de pele: lesões em epiderme e derme com alterações do colágeno esclerodermoide. Esses achados levaram ao diagnóstico de síndrome de POEMS. **Discussão:** Apesar dos aspectos clínicos nos remeterem inicialmente à esclerose sistêmica (ES), há uma constelação de sinais e sintomas menos comumente observados nessa doença que torna imperativo o diagnóstico diferencial. As provas reumatológicas negativas, o não acometimento da polpa digital e parênquima pulmonar preservado enfraqueceram o diagnóstico de ES. Por outro lado, se considerarmos os critérios diagnósticos propostos para síndrome de POEMS, há motivos suficientes para concluirmos se tratar dessa doença plasmocitária (Dispenzieri, 2011). **Conclusão:** As manifestações dermatológicas na síndrome de POEMS são bastante prevalentes; a hiperpigmentação, a hipertricose, a esclerose (5-57%) são as lesões mais frequentes (Hasegawa M et al., 2012). Comumente, esses achados são identicados na esclerose sistêmica. Esse fato pode retardar o diagnóstico precoce da síndrome de POEMS e comprometer o prognóstico. Fazem-se necessários domínio dessas patologias e atenção aos sinais e sintomas para correto diagnóstico, em tempo hábil.

604. PLASMOCITOMA EXTRAMEDULAR SIMULANDO UM ADENOCARCINOMA HIPOFISÁRIO: RELATO DE CASO

Serafim KS, Almeida MLD, Bussular TC, Junior JVL, Higashi F

Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: As neoplasias plasmocitárias caracterizam-se por proliferação monoclonal tipicamente produtora de imunoglobulina. Podem apresentar-se como lesão única (plasmocitoma solitário) ou por lesões múltiplas (mieloma múltiplo). Os plasmocitomas extramedulares correspondem a 3% das neoplasias plasmocitárias. A incidência é na faixa dos 50-60 anos, mais comum em homens. A localização extramedular mais frequente é na região da cabeça e do pescoço. Anemia, hipercalcemia ou insuficiência renal não são características comuns entre os doentes com esse tipo de lesão. O quadro clínico e os sintomas dependem da localização específica da lesão. **Relato de caso:** JSL, sexo feminino, 25 anos procurou o Hospital da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo com quadro de cefaleia frontal, pulsátil, de forte intensidade, associada a turvação visual havia seis meses. Referia alguns episódios de galactorreia e epistaxe espontâneas, ganho ponderal de 10 kg, poliúria, polidipsia e compulsão por líquidos gelados. Ao exame físico, não apresentava edemas ou alterações nos aparelhos cardiopulmonares e abdominal. Tireoide normopalpável, ausência de galactorreia espontânea ou à expressão e de linfonodomegalias palpáveis. A investigação foi iniciada com a coleta de exames hormonais e teste de restrição hídrica devido ao alto débito urinário (7.200 mL/24h). Os resultados evidenciaram prolactina de 48,7 (4,8-23 mg/mL) e supressão de FSH e LH (ambos < 0,1 mUI/L). Esses últimos possivelmente alterados pelo uso de anticoncepcional oral. Demais exames hormonais (cortisol, GH, função tireoidiana, ACTH, estradiol) normais. O teste de restrição hídrica com posterior administração de DDAVP confirmou *diabetes insipidus* central total. À RNM de crânio e sela turca evidenciou-se massa expansiva em região de rinofaringe, com erosão etmoidal e extensão perisselar, que envolvia a haste hipofisária. Fez-se biópsia transesfenoidal de região de rinofaringe, cujo estudo anatomopatológico evidenciou processo inflamatório crônico, com predomínio linfoplasmocitário, sem, no entanto, sugerir diagnóstico preciso. A paciente foi submetida à biópsia transesfenoidal e obtiveram-se amostras das regiões de rinofaringe, dura-máter e hipófise. Por meio do estudo anatomopatológico com imuno-histoquímica, elucidou-se o diagnóstico de plasmocitoma com restrição de cadeia kappa em SNC que comprometia a rinofaringe, com erosão etmoidal e extensão perisselar, que envolvia a haste hipofisária. Optou-se pela quimioterapia com CTD associada à radioterapia. Posteriormente fará a consolidação com transplante autólogo de medula óssea. **Discussão:** Os adenomas hipofisários são a causa mais comum de massas selares. O diagnóstico das lesões selares envolve inúmeros distúrbios, abrange desde os adenomas hipofisários (cerca de 90% dos casos), a lesões inflamatórias e vasculares e inclui até uma série de tumores não hipofisários, muitos deles extremamente raros. **Conclusão:** Na literatura temos relatados 22 casos de pacientes nos quais um plasmocitoma solitário teve como primeira manifestação uma massa selar, em todos os casos simulava clinica e radiologicamente um adenoma hipofisário invasivo não funcionante. O diagnóstico deve ser suspeitado em pacientes com função hipofisária anterior preservada e neuropatias de nervos cranianos, na presença de destruição selar significativa.

605. LEUCEMIA PLASMOCÍTICA: RELATO DE CASO

Firmiano A, Oliveira LAM, Loureiro G

Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil

As gamopatias monoclonais são um grupo de desordens associadas com proliferação monoclonal de plasmócitos, também conhecidas como paraproteinemias, disproteinemias ou imunoglobulinopatias. Caracterizam-se pela produção e secreção de uma proteína monoclonal – imunoglobulina (Ig) – ou um fragmento de Ig. A Ig é composta por duas cadeias polipeptídicas pesadas da mesma classe e subclasse (IgG, IgA, IgD, IgE e IgM) e duas cadeias polipeptídicas leves do mesmo tipo (kappa ou lambda). A confirmação da presença da proteína monoclonal é essencial para diferenciar as gamopatias monoclonais das gamopatias policlonais, uma vez que as primeiras são entidades neoplásicas ou potencialmente neoplásicas, enquanto as últtimas resultam de processos inflamatórios ou infecciosos. O fenótipo das células na leucemia plasmocitária primária (LPP) é semelhante ao do mieloma múltiplo (cIg+, CD38+,

CD138+), mas difere na expressão dos antígenos CD56, CD9, HLA-DR e CD117, que são menos frequentes na leucemia plasmocitária primária. Entretanto, as características fenotípicas não permitem a completa distinção entre a LPP e o MM. A falta de CD56, que tem um importante papel na ancoragem de plasmócitos no estroma da medula óssea, poderia explicar a leucemização dos plasmócitos da LPP. Por outro lado, a presença do CD20 em metade dos casos de LPP sugere um fenótipo mais imaturo na leucemia do que no MM, no qual esse antígeno geralmente não está presente. Ademais, essas diferenças imunofenotípicas poderiam explicar a melhor sobrevida global do MM em comparação com a LPP, pois a expressão do CD56 está associada a um bom prognóstico, enquanto a do CD20 está associada a uma sobrevida menor. **Relato de caso:** O paciente foi admitido com um hemograma bicitopênico, com uma hemoglobina de 6,8, plaquetas de 81.000 e uma leucocitose de 19.370. Na análise microscópica foram encontradas numerosas células com características plasmocitoides e projeções citoplasmáticas curtas, diferentes das células plasmáticas características, que são de tamanho moderado, núcleo redondo e excêntrico, algumas com nucléolos, cromatina regular e citoplasma basofílico com halo perinuclear. Após a liberação do hemograma, o paciente foi submetido a punção de medula óssea para exames complementares e decisivos. No mielograma, com boas condições de punção e apresentação de uma medula hipercelular, foram encontrados 70,8% de plasmócitos displásicos e alguns plasmoblastos, a presença de 30% (6.420/mm^3) de plasmócitos em sangue periférico, associada à presença desses 70,8% de plasmócitos na medula óssea, é compatível com o diagnóstico de leucemia plasmocítica. O perfil imunofenotípico apresentou expressão positiva de: cadeia leve kappa (citop.), CD38, CD45, CD19 parcial, CD138 e expressão negativa de cadeia leve lambda (citop.), CD56, CD20, CD3, CD117, CD10, que, segundo a literatura, é compatível com a LP. Foram encontrados 51% de plasmócitos anômalos, que coexpressam os antígenos CD138, CD38 de elevada intensidade e imunoglobulina de cadeia leve kappa intracitoplasmática. A importância de se estabelecerem critérios diagnósticos bem definidos, com base nas manifestações clínicas e na propedêutica laboratorial, tem como principais objetivos: i) contribuir para o diagnóstico e diagnósticos diferenciais das gamopatias monoclonais; ii) fornecer informações sobre o prognóstico e guiar a terapêutica; iii) monitorar a eficácia do tratamento.

606. MIELOMA MÚLTIPLO/TU UROGENITAL DE BEXIGA

Oliveira AC, Almeida LB, Bigonha JG, Borducchi DMM

Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André, SP, Brasil

Introdução: Tumor sincrônico é um evento raro, cuja incidência varia de 1,2 a 4,5% dos casos e é definido como um segundo tumor diagnosticado até seis meses após um primeiro. Entre os pacientes com mieloma múltiplo (MM), a incidência de tumores sincrônicos varia de 1 a 15%. Etnia negra, sexo masculino e idade avançada são fatores de risco que predizem a ocorrência de tumor sincrônico em pacientes com MM. Os mecanismos fisiopatológicos descritos como potenciais etiologias incluem meio ambiente, tabaco, álcool, poluição, raios UV, infecções, imunossupressão, predisposição genética, efeitos tóxicos relacionados a quimioterapia e radioterapia e interação entre esses fatores. **Relato de caso:** ALL, masculino, 62 anos, em 25/09/2015, no pronto-socorro do Hospital Estadual Mario Covas, queixou-se de astenia e tontura havia cinco dias. No exame físico, descorado, emagrecido e referia investigação de provável tumor de bexiga. Exames laboratoriais mostraram anemia normocítica normocrômica (hemoglobina 5,6 g/dL, hematócrito 16,9% VCM 92,2fL HCM 30,8 pg) e alteração da função renal (ureéia 98 mg/dL, creatinina 5,15 mg/dL). Internado, fez transfusão de dois concentrados de hemácias. Após sondagem vesical, apresentou hematúria macroscópica e referiu episódios semelhantes meses antes. Ao toque retal, sem lesões palpáveis ou sangramento em dedo de luva. No USG de bexiga, verificou-se lesão vegetante que media cerca de 2 cm em parede lateral. Além disso, tomografia de abdome e pelve evidenciou rins sem alterações e áreas com lesão líticas nos corpos vertebrais lombares. Perguntado sobre alguma alteração referente ao achado, paciente descreveu lombalgia havia um ano, com pioria nos últimos meses. No dia 29/09/15 realizou-se ressecção transuretral de próstata, sem intercorrências. Paciente evoluiu com pancitopenia, sendo avaliado pela equipe de hematologia que iniciou investigação para MM: mielograma 42% plasmócito, imunofenotipagem 16,24% de plasmócito monoclonal Kappa, imunoeletroforese proteínas séricas com aumento IgA (5.200 mg/dL), eletroforese proteínas séricas com pico monoclonal em beta (4,6 g/dL), beta 2 microglobulina 17,7 mg/L, cálcio total 9,8 mg/dL, foi feito diagnóstico de mieloma múltiplo IgA kappa ISS III. Recebeu quimioterapia de indução com ciclofosfamida e dexametasona, seguida por transplante de célula-tronco periférica autóloga. Por conseguinte, aguardava-se o resultado do anatomopatológico da lesão vegetante em bexiga para avaliar a possibilidade de plasmocitoma. Com o resultado, constatou-se a coexistência de carcinoma urotelial papilífero de baixo grau. **Discussão e conclusão:** É rara a ocorrência de MM com outro tumor primário, principalmente tumores sólidos. Consideramos os tumores de bexiga e verificamos somente relatos de caso na literatura. A associação entre MM e o desenvolvimento de uma segunda neoplasia sólida primária ainda não é bem estabelecida, mas sugere-se que o uso de agentes alquilantes e a tolerância imunológica atuem nesse mecanismo. Com a disponibilidade e o avanço dos métodos diagnósticos, a identificação de neoplasias primárias tende a aumentar nos próximos anos e melhorar o prognóstico desses pacientes. Isso determina a necessidade de avaliação cuidadosa, com acurada análise imuno-histoquímica para caracterização de linhagens de diferenciação de células tumorais, o que oferece informações importantes para as decisões terapêuticas.

607. ANKHD1 PLAYS ROLE IN MYELOMA PROGRESSION VIA MODULATION OF FACTORS INVOLVED IN DNA DAMAGE AND REPAIR

Dhyani A[a], Favaro P[b], Saad STO[a]

[a] *Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia do Sangue (INCT Sangue), Hemocentro de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil*

[b] *Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Diadema, SP, Brazil*

Background: ANKHD1, Ankyrin repeat, and KH domain-containing protein are highly expressed in multiple myeloma (MM) and play roles in the proliferation and cell cycle progression at the S phase. A previous study by this group showed that inhibition of ANKHD1 expression leads to downregulation of replication dependent histones and that this downregulation may be due to accumulation of DNA damage in ANKHD1 silenced MM cells. Hence, the present study was undertaken to understand the role of ANKHD1 in DNA damage. **Methods:** Multiple Myeloma (MM) cell line U266 was transduced with lentiviral-mediated shRNA targeting ANKHD1 and *Lac* z (control shRNA), separately. Cells were harvested and functional analyses such as flow cytometry and western blot were carried out. **Results:** The previous results showed increase in expression of phosphorylated Histone 2 A variant X (γH2AX), a marker for DNA double stranded breaks (DSBs) and an early sign of DNA damage induced by replication stress. The present study confirmed increased expression of γH2AX by flow cytometry analysis and observed that both the mean fluorescence intensity as well as percentage of γH2AX positive cells was higher in ANKHD1 silenced MM cells as compared to controls. Next, the authors studied effect of ANKHD1 silencing on the expression of phosphatidylinositol-3-OH-kinase-like family of protein kinases, DNA-PKcs (DNA-dependent protein kinase), ATM (ataxia telangiectasia mutated), and ATR (ATM-Rad3-related), which serve as central components of the DNA damage response pathway initiated by DSBs. The expression of these kinases was monitored, observing increased phosphorylation of both ATM and ATR kinases in ANKHD1 silenced MM cells. There was no difference in expression of DNA-PKcs in control and ANKHD1 silenced cells as observed by western blot. Next the authors checked for expression of CHK1 (checkpoint kinase1) and CHK2 (checkpoint kinase2) essential serine threonine kinases downstream of ATM and ATR. A decrease in phosphorylated-CHK2 (Thr 68) was observed, with no change in expression of phosphorylated-CHK1 (Ser 345) total CHK1 or total CHK2. The authors also checked for expression of CDC25a (member of the CDC25 family of dual-specificity phosphatases), that is specifically degraded in response to DNA damage (DSBs) and delays S phase progression via activation of ATM/ATR-CHK2 signaling pathway. Expression of CDC25a was significantly decreased in ANKHD1 silencing cells, confirming the induction DSBs and suggesting the probable cause behind S phase delay on ANKHD1 silencing. Since there was decrease in active CHK2 (pCHK2) and no change in CHK1 required for degradation of CDC25a, it is assumed that the decrease in CDC25a in ANKHD1 silenced MM cells may be via activation of the ATM/ATR pathway independent of CHK2/CHK1. Expression of several other downstream factors of DSBs induced DNA damage response and repair were also found to be modulated in ANKHD1 silenced MM cells. **Conclusion:** ANKHD1 silencing in MM cells leads to

DNA damage and modulates expression of several genes implicated in DNA damage and repair. However, results are preliminary and further studies are required to understand the role of ANKHD1 in the intra-S phase check point.

608. DEZ ANOS DE TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – A EXPERIÊNCIA DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA EM PACIENTES COM DISCRASIAS PLASMACÍTICAS

Leite CA, Araújo AC, Solza C, Lyrio R, Vidal DR, Barros RAD, Bokel JPB, Ono R

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Objetivo: Relatar a experiência do Serviço de Hematologia com transplante autólogo de medula óssea (ASCT) em pacientes com discrasias plasmacíticas e apresentar dados dos últimos 10 anos. **Material e métodos:** Revisamos prontuários dos pacientes com diagnóstico de discrasias plasmacíticas transplantados de 2005 a 2015. Os dados relevantes à pesquisa foram anotados em ficha própria. A análise estatística foi feita com o programa IBM SPSS Statistics 21. **Resultados:** De 2005 a 2015 transplantamos 79 pacientes, 76 com mieloma múltiplo (MM), dois com amiloidose (AL) e apenas um com POEMS. Dos 76 pacientes com MM, 52,6% eram femininos e 47,4% masculinos. A idade média ao transplante foi de 56 anos no grupo do MM e 52 no da amiloidose. O paciente com POEMS apresentava 39 anos à época do transplante. Os esquemas de tratamento variaram devido aos protocolos adotados nas diferentes instituições e também pelo surgimento de novos esquemas ao longo dessa década. Os dois pacientes com AL receberam protocolo VAD. O paciente com POEMS recebeu DexaTal. Os pacientes com diagnóstico de MM receberam DexaTal em 25% dos casos, VAD em 20%, VCD em 20%, CTD em 14%, VTD em 5%. O protocolo CED foi usado em dois casos e os protocolos VD e DT-PACE em um caso cada. Em relação ao esquema de mobilização, 82,3% usaram filgastrim, 16,4% ciclofosfamida e 1,3% etoposide. A média de células CD34+ coletadas foi de 4,04 x 10^6, com mediana de 2,70. Os esquemas de condicionamento usados foram MEL100 (3,8%), MEL140 (12,7%) e MEL200 (83,5%). Cerca de 80% dos pacientes apresentaram neutropenia febril e 47% desenvolveram mucosite de trato gastrointestinal. Na avaliação do D+100, no grupo do MM, 47,5% apresentavam remissão completa, 30,3% remissão parcial muito boa, 17,1% remissão parcial, 2,6% progressão e 2,6% faleceram antes do D+100. No grupo da amiloidose, um paciente atingiu remissão parcial e o outro apresentava progressão no D+100. O paciente com POEMS faleceu antes do D+100. As principais causas de óbito foram infecção (38%) e progressão de doença (30%), seguidas por neoplasia secundária, arritmia cardíaca e acidente vascular isquêmico cerebral, um caso cada. A sobrevida global em cinco anos foi de 77,6% no grupo do MM e 50% no grupo da amiloidose. **Discussão:** A quimioterapia em altas doses, seguida pela infusão de células-tronco hematopoiéticas, é o tratamento padrão para os pacientes com diagnóstico de discrasias plasmacíticas elegíveis ao transplante autólogo de medula óssea. Nos pacientes com mieloma múltiplo, tal estratégia aumenta a sobrevida global média em aproximadamente 12 meses, com estudos mais recentes que mostram taxas de sobrevida global em três anos de até 88%. Em nossa instituição, a sobrevida global em cinco anos foi de 77,6%. O transplante foi bem tolerado, com apenas três óbitos (3,8%) que ocorreram antes do D+100. **Conclusão:** O transplante autólogo de medula óssea ainda é considerado o tratamento-padrão para os pacientes elegíveis com diagnóstico de mieloma múltiplo. Na última década o procedimento foi feito em nossa instituição com sucesso. Nossos dados se assemelham aos citados na literatura e ratificam a experiência e a boa prática do serviço nos últimos dez anos.

609. EVALUATION OF CYTOTOXIC RESPONSE MEDIATED BY PERFORIN, GRANZYME B, AND FAS IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Vito FB, Souza BMB, Calado ML, Rodrigues RS, Silva MV, Rodrigues-Júnior V, Moraes-Souza H

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

Objectives: Because of the key role of natural killer (NK) cells and cytotoxic T lymphocytes (CTLs) in the defense against tumor cells and the lack of research on the profile of this immune response in patients with multiple myeloma (MM), it was decided to quantify the intracellular expression of perforin and granzyme B in CTLs and NK cells and their gene expression in MM patients. **Materials and methods:** The intracellular quantification of perforin, granzyme B, and Fas was performed by flow cytometry; the gene expression was analyzed by quantitative PCR in MM patients evaluated at diagnosis and in healthy individuals. **Results:** The authors evaluated a total of six patients, four (67%) men and two (33%) women, with a mean age of 63 years and 20 healthy subjects, 13 (65%) men and seven (45%) women, with a mean age of 66 years. The percentage of CTLs and NK cells of patients did not differ from the control group. There was no difference in the percentage of CTLs (60.1% *vs.* 48.3%) and NK cells (91.7% *vs.* 95.5%) expressing perforin between patients and controls. However, the amount of perforin in NK cells from MM patients was significantly lower compared to controls (45.9 *vs.* 79.4, p = 0.027), which was not observed in CTLs. These findings show that although the number of CTLs that express granzyme B is similar to that of the controls, the intracellular expression of this protein in CTLs of patients was lower (13.3 *vs.* 10.9 p = 0.044). In relation to NK cells, both the percentage of cells that express granzyme B, as well as its intracellular expression, did not differ significantly in patients and controls. The amount of activated CTLs, measured by co-expression of CD8 and CD69, was two times higher in patients. The transcriptional level of perforin, granzyme B, and Fas was higher in patients than in the control group (RQ = 2.5, p = 0.010; RQ = 2.9, p = 0.024; RQ = 1.9, p = 0.003, respectively). **Discussion:** It is believed that the greater number of activated CTLs in patients with MM is due to an immune response against tumor cells, and this activation certainly led to an increase in gene expression of perforin, granzyme B, and Fas. Despite this increase, the amount of perforin in NK cells granules and granzyme B in CTLs of MM patients was significantly lower than that of healthy subjects. This finding may be due to post-transcriptional interferences, such as changes in surface molecules, recruitment immunosuppressant subpopulations, and mainly, due to the production of inhibitory factors. Besides that, the autoimmune response of effector cells against the disease could be consuming proteins present in the granule, since, as reported in the literature, the immune response against cells lines of myeloma is mainly mediated by NK cells and CTL by the perforin pathway and IFN-. **Conclusion:** MM patients have an increased gene expression of perforin, granzyme B, and Fas, and two times more activated CTLs. However, the intracellular amounts of perforin in NK cells and granzyme B in CTLs are reduced. Further studies are needed to elucidate whether this difference is due to increased consumption of these proteins or if post-transcriptional changes may be involved in this finding. **Funding:** FAPEMIG, UFTM, CAPES.

610. ANALYSIS OF THE AVAILABILITY OF ANTI-MYELOMA DRUGS AND IMPACT ON THE CURRENT MANAGEMENT OF MYELOMA IN LATIN AMERICAN COUNTRIES (GEBRAMM STUDY)

Magalhaes RJ[a], Crusoe E[b], Riva E[c], Bujan W[d], Arguelles GR[e], Cabrera JRN[f], Maiolino A[a], Hungria VTM[g]

[a] *Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil*
[b] *Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil*
[c] *Hospital de Clinicas Dr. Manuel Quintela, Montevideo, Uruguay*
[d] *Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica*
[e] *Centro de Hematología y Medicina Interna, Mexico*
[f] *Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Peru*
[g] *Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil*

In Latin American countries (LATAMC) there is a heterogeneous incorporation of the main drugs involved in the treatment of multiple myeloma (MM), translating into different clinical practices. This study aimed to evaluate the influence on the current MM care in LATAMC regarding the availability of MM drugs, the differences in health system models, and the time to approve drugs related to international boards. Data were collected by web-based questionnaires provided to hematology centers of 17 LATAMC. The study was open from October 2014 until March 2015. Evaluating the health care systems, it was found that most of the LATAMC shared both public and private practices (92%, n = 15), in which the former predominates in 88% (n = 14), except for Uruguay and Bolivia, which had slightly more pts in private care. Approval of new agents by local health government regulatory boards

in LATAMC, at the end of 2014, was distributed distinctly according to each country. In 2015, thalidomide (Thal) and bortezomib (Btz) were made legally available in all countries, whereas lenalidomide (Len) was only partially approved (*e.g.* Brazil, Uruguay, and Venezuela did not approve) and carfilzomib-pomalidomide was rarely approved or not yet authorized for market. Regarding this issue, since FDA approval of Btz in 2003 and Len in 2005, the mean time to be released in LATAMC was 3.6 (1-7) years in the former, achieving 91% of all countries; that of Len was 4.4 (3-7) years; in 73% of nations, respectively. In turn, older drugs such as alkylating agents (Alk) displayed a different availability profile according to the health care system. For instance, oral melphalan and cyclophosphamide were not available in 25% (n = 4) of public service and in 20% (n = 3) of private service in LATAMC. Moreover, the IV Mel, commonly used in transplant, was not present in 44% (n = 7) and 27% (n = 4) of both public and private services. Thus, the upfront treatment for old pts in public hematology institutions distribution was: MPT 54%, n = 8; Btz-MP 20%, n = 3; TD 13%, n = 2; Vad 13%, n = 2. In contrast, in private services: Btz-MP 74%, n = 11; MPT 6%, n = 1; TD 13%, n = 2; Len-Dex 6%, n = 1. In the same way, the induction regimens in public were: CTD 34%, n = 4; VCD 34%, n = 4; TD 16%, n = 2; Vad 8%, n = 1; MPT 8%, n = 1. In the private services, Btz-based triplets represented 90%, n = 9 and TD 10%, n = 1. This survey showed that most countries shared similar problems in interfering with what would be considered the standard of care in MM. Firstly, due to mixed health care systems, different treatment strategies currently have been adapted to public and private services. Clearly, Btz-based regimes were used in pts with private health insurance, while Thal-alk agent combination was the best practice in the public services. Additionally, it was estimated that 26% of ineligible pts and 34% of eligible ones in public services of LATAMC were receiving suboptimal regimens, such as VAD and TD, or have not been transplanted. Regarding unavailability of drugs, the data showed that the main problem for new drugs was approval delay or restriction, and no incorporation by public systems, whereas the old drugs were not commercially available, probably due to pharmaceutical companies' disinterest. In LATAMC, achieving the standard of care in MM will require an effort through different methods, mainly by adjusting disparities between mixed health systems, re-establishing the market for older drugs, and also accelerating the approval of essential new drugs.

611. IMPAIRED NK CELL CYTOTOXICITY IN A PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA CAUSED BY HOMOZYGOUS POLYMORPHISM A91V IN THE PERFORIN GENE

Souza BMB[a], Vito FB[a], Silva MV[a], Rodrigues-Júnior V[a], Hungria VTM[b], Oliveira LR[a], Moraes-Souza H[a]

[a] *Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM), Uberaba, MG, Brazil*
[b] *Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP, Brazil*

Objective: The authors aimed at evaluating the coding region of the gene that encodes perforin (*PRF1*) in patients with multiple myeloma (MM) and the functional impact of homozygous missense mutations. **Materials and methods:** The analysis of the *PRF1* coding region was performed in 58 MM patients and in 78 healthy subjects by direct sequencing. The functional impact of the mutation was evaluated by cytotoxicity assay against the K562 cell line performed in triplicate. The quantification of intracellular perforin and granzyme B of the effector cells used in the assay was performed by flow cytometry, and quantification of perforin, granzyme B, Fas, STAT-1, and Tbet gene expression by real time PCR. **Results:** The non-synonymous mutations R4H, A91V, and R104C were identified, with no significant difference in allele frequencies between the study groups. Only the A91V polymorphism (allelic frequency of 0.06 in patients and 0.03 in controls) was found in homozygosity, in a MM patient diagnosed at age 49 with Durie-Salmon stage III-A. In the cytotoxicity assay, it was observed that the presence of the polymorphism significantly reduced the ability of NK cells to kill K562 tumor cells in all proportions of effector cell/target cell used: 12.5:1, 25:1, and 50:1 ($p = 0.001$, $p = 0.015$, and $p = 0.029$, respectively). The CTLs and NK cells of $PRF1^{A91V}$ patients expressed lower amounts of perforin in intracytoplasmic granules, and this reduction was more pronounced in NK cells that had a median fluorescence intensity of perforin approximately three times lower than the individuals without the polymorphism. The amount of intracellular granzyme B was similar in cells of analyzed individuals. It was noticed that the $PRF1^{A91V}$ patients' cells had lower expression of the STAT-1 gene ($p = 0.05$), and expression of GZMB and T-bet genes was twice as high ($p = 0.02$ and $p = 0.05$). **Discussion:** A91V homozygosity causes protein misfolding, decreasing its cleavage to the active form, making it unstable and increasing its degradation. This statement corroborates our findings about the lower amount of intracellular perforin in $PRF1^{A91V}$ patients, despite having a similar transcript level compared to individuals without the polymorphism. This has possibly caused the reduction of cell cytotoxicity of this subject. The authors believe that there was a compensatory mechanism that tried to supply the perforin deficiency, by raising the GZMB and T-bet expression. However, this was not enough to restore their cytotoxic capacity. The consequences of the presence of the A91V polymorphism in heterozygous should also be investigated, to check if there is a partial reduction of the protein's cytotoxic ability, mainly because the allelic frequency of this variant is not so low in the population. **Conclusion:** A91V homozygosity leads to a significant reduction in NK cells' cytotoxicity, which could not be restored by the increased expression of granzyme B. It is believed that this functional deficit may have led to a decreased immunosurveillance against tumors, which has contributed to the early onset of MM in the $PRF1^{A91V}$ patients. The key role played by perforin in the defense against tumor cells is now clear. **Funding:** FAPEMIG, UFTM, CAPES.

612. SEGURANÇA E EFICÁCIA DO TRATAMENTO BORTEZOMIB DOSES BAIXAS MAIS MELFALANO/ PREDNISONA (PROTOCOLO VELCADITO) EM PACIENTES IDOSOS NÃO ELEGÍVEIS PARA O TRANSPLANTE EM RECÉM-DIGNOSTICADO MIELOMA MÚLTIPLO. ESTUDO RETROSPECTIVO DE 26 PACIENTES

Gusmão BM[a], Blumenschein DI[a], Persona EP[b], Castro JMG[b], Esteves I[a], Hamerschlak N[a]

[a] *Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Hospital Universitario Arava, Arava, Espanha*

Introdução: Protocolos baseados em bortezomibe tornaram-se a terapia-padrão em idosos e não elegíveis para transplante. O estudo Vista mostrou que SG 71% e RC 30%, independentemente de fatores negativos, tais como idade, insuficiência renal ou alterações citogenéticas, apresentavam uma elevada taxa de neuropatia (44%). O grupo espanhol e o grupo italiano modificaram a dose de bortezomib, alcançaram taxas de RC de 22% e 20% e reduziram a neurotoxicidade em 8% e 5%, respectivamente. Apresentamos a experiência de 26 pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo (MM) e tratados com uma dose baixa de bortezomib associado a melfalano/prednisona (protocolo Velcadito). **Objetivo:** Avaliar a eficácia e a segurança de baixa dose de bortezomib em doentes idosos não elegíveis para transplante. Foram avaliados de acordo com o critério IMWG. **Resultados:** Foram avaliados 26 pacientes atendidos no Hospital Universitário de Alava (Espanha) e Hospital Israelita Albert Einstein (Brasil) entre 2004 e 2016. Os pacientes receberam ciclo com bortezomib 1,3 mg/m^2 (dias 1, 4, 8, 11) associado a melfalano 9 mg/m^2 (1 a 4 dias) e prednisona 60 mg/m^2 (1 a 4 dias), ciclo de 28 dias. A partir do segundo ciclo, a paciente recebeu doses baixas de bortezomib (1 mg/m^2, dias 1 e 4) sem mudança de outras drogas e regime de tratamento. A idade média foi de 78 anos; 50% de homens/50% de mulheres. Dois pacientes tiveram com citogenética prognóstico desfavorável, um intermediário e 23 padrão. De acordo com o IMWG: ISS1 = 7 (26%) do ISS 2 = 10 (38,5%), ISS3 = 6 (23%); 38,4% (n = 10) pacientes tiveram neuropatia, mas apenas 11,5% (n = 3) de grau 3-4; 61,5% (n = 16) apresentaram toxicidade como neutropenia, 19,2% (n = 5) com o grau 3 (neutrófilos < 1.000); 15,3% (n = 4) apresentaram trombocitopenia com nota superior a 3. A taxa de resposta foi de 100% e se considerarmos, pelo menos, a resposta parcial foi de 92% (CR 38,5% VGPR 31%). A sobrevivência global teve mediana de 80 meses (95% intervalo de confiança de 57,8-102,1%) e a sobrevida livre de progressão teve mediana de 37 meses (95% intervalo de confiança de 15-58,9%), com acompanhamento de 91 meses. **Conclusão**: O uso do protocolo Velcadito é seguro, muito eficaz e parece ser uma boa opção para pacientes idosos com recém-diagnóstico de MM. Uma análise farmacológica é recomendada para avaliar o impacto do custo do tratamento. Foi um ensaio clínico prospectivo, com uma análise desse impacto de todos os pacientes tratados com bortezomib subcutâneo, além das características deste estudo.

613. AVALIAÇÃO DA DOENÇA RESIDUAL MÍMIMA NO PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO COMO PREDITOR DE PROGNÓSTICO

Blumenschein DI, Gusmão BM, Rocha JD, Esteves I, Barroso RS, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: O desenvolvimento de terapias novas e eficazes para tratamento de mieloma múltiplo (MM) aumentou na última década, enquanto a avaliação para comparar a eficácia das diferentes estratégias de tratamento manteve na definição da resposta clínica por meio de critérios e pontos finais clínicos. O conceito de "doença mínima residual" (DRM) tem aumentado a relevância na avaliação pré-transplante. Estudos provam que DRM negativa pré a após transplante autólogo de medula óssea se traduz em melhor sobrevida livre, progressão e sobrevida global. **Objetivo:** Avaliar a taxa de resposta e o tempo de recidiva em pacientes submetidos a transplante autólogo. **Metodologia:** Análise dos registros médicos de transplante dos pacientes do Hospital Israelita Abert Einstein (HIAE) entre 2012 e 2015. **Resultados e discussão:** Foram analisados 28 transplantes entre 2012 e 2015. A idade média foi de 57,1 anos. Havia 11 (39,2%) mulheres e 16 (57,1%) homens. Todos fizeram transplante autólogo e mielograma e DRM por citometria fluxo antes do transplante. Identificaram-se seis (21,4%) casos com DRM negativa. Nesses foi feito como esquema de indução CyBorD (velcade + ciclofosfamida + dexametasona). Apenas um evoluiu com recidiva e progressão ocorreu com 633 dias após o transplante; 22 (78,5%) eram positivas com porcentagem de células plasmáticas anormais verificadas pela citometria de fluxo entre 21,2% e 0,02%. Nesses os tratamentos pré-transplante foram: velcade + talidomida + dexametasona (VTD) ou doxorrubicina + ciclofosfamida + etoposideo e prednisona (DCEP) ou lenalidomida + velcade ou velcade + ciclofosfamida + dexametasona (VCD). Dos pacientes com DRM positiva, 20 (71,4%) apresentaram recidiva ou progressão. O tempo médio da recorrência foi de 376 dias. Estudos recentes têm atribuído recaídas precoces como consequência da persistência da DRM. Então, em 2011, com o objetivo de aprofundar avaliação da resposta clínica, foi adicionada a imunofenotipagem de medula óssea para descartar a presença de células plasmáticas residuais. A persistência de DRM é sempre um recurso de prognóstico adverso, mesmo entre pacientes com resposta completa. **Conclusão:** A presença da DRM no pré-transplante mesmo em pacientes que mostraram resposta completa provou ser prognóstico desfavorável, como o estudo presente mostrou.

614. COMPLICAÇÃO NEUROLÓGICA DA MACROGLOBULINEMIA DE WALDESTROM (MW): RELATO DE CASO

Aroucha AQMS[a], Farias SKX[b], Melo L[a], Benevides TCL[a], Coutinho M[a], Costa MFH[a]

[a] *Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife, PE, Brasil*

[b] *Fundação de Hematologia e Hemoterapia de Pernambuco (HEMOPE), Recife, PE, Brasil*

Objetivos: Descrever paciente portadora de macroglobulinemia de Wasdenstrom (WM) com complicação neurológica e síndrome de hiperviscosidade no IMIP e relacionar o caso com achados da literatura. **Método:** Feita coleta de dados clínicos e laboratoriais do prontuário e revisão bibliográfica nas bases de dados Scopus, PubMed e SciELO, descritores (DeCS) português/inglês: macroglobulinemia de Waldenstrom/Waldenstrom macroglobulinemia; Confusão/Confusion; Plasmaférese/Plasmapheresis, com artigos de 2010 a 2016. **Resultados:** Paciente de 70 anos, sexo feminino, admitida com dor em flanco esquerdo, astenia, anorexia e perda de peso (21 kg em um ano). Ao exame físico, havia linfonomegalia axilar direita e hepatomegalia. Fez hemograma com anemia, eletroforese de proteínas com pico monoclonal em região de gamaglobulina e elevação de beta 2 microglobulina; fez mielograma com hipercelularidade e medula infiltrada por células linfoides maduras e intermediárias, com 8% de plasmócitos. A biópsia de linfonodo axilar direito mostrou neoplasia linfoproliferativa sugestiva de linfoma linfoplasmocítico e a biópsia de MO infiltração por linfoma não Hodgkin com diferenciação plasmocítica, encaminhada à hematologia. Investigada com TAC abdominal com processo expansivo de aspecto infiltrativo no hilo hepático, com compressão sobre vasos locais, características de linfoma e lesões líticas em L1, L2 e L3. Iniciada quimioterapia com ciclofosfamida, oncovin e prednisona por oito ciclos. Feita tomografia de abdome, não foi mais evidenciada lesão em hilo hepático ou linfonomegalias. Em setembro de 2015, fez mielograma com hipocelularidade, 12% de plasmócitos e presença de rouleaux eritrocitário, eletroforese de proteínas com pico monoclonal em gamaglobulina, IgM de 2215 e Kappa de 985, solicitado rituximabe, porém paciente só conseguiu fazer uma dose da medicação. Em junho de 2016 foi admitida com quadro de desorientação importante, fez TAC de crânio com hiperdensidade em artéria cerebral média compatível com síndrome de hiperviscosidade sanguínea e IgM de 4.680. Foram prescritas cinco sessões de plasmaférese com melhoria importante e queda da IgM para 900 após a terceira plasmaférese. A paciente segue em cuidados com a hematologia. **Discussão**: A macroglobunemia de Waldenstrom é uma doença clonal rara de linfócitos B, com níveis elevados de macroglobulina (imunoglobulina M), hiperviscosidade sanguínea e presença de infiltrado linfoplasmocítico na MO, comum em idosos. Observa-se hipergamaglobulinemia com pico monoclonal na eletroforese de proteínas séricas, níveis elevados de IgM e demais imunoglobulinas normais ou diminuídas, com imunofenotipagem com linfócitos B CD19+, CD20+ e CD24+. Apresenta uma incidência de 3/1 milhão de habitantes ao ano. O diagnóstico é baseado na biópsia de MO, com a presença de infiltrado monoclonal por pequenos linfócitos B e diferenciação plasmocitoide. A doença pode manifestar-se com fadiga, astenia, perda de peso, sangramento de mucosas e do trato gastrintestinal, lifonodonomegalias, hepatoesplenomegalia e alterações neurológicas. Sobre as manifestações neurológicas, visão turva, neuropatia periférica, cefaleia e confusão mental são observadas secundárias à hiperviscosidade sanguínea. O tratamento de escolha para hiperviscosidade é a plasmaférese.

615. VEGF, VEGFR2, AND GSTM1 POLYMORPHISMS IN THE OUTCOME OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS IN THE THALIDOMIDE ERA

Aguiar LL, Delamain MT, Brito ABC, Loureno GJ, Costa EFD, Oliveira GB, Vassallo J, Souza CA, Lima CSP

Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil

Introduction: Angiogenesis (AG) abnormalities are crucial in pathogenesis of multiple myeloma (MM), and give support to treating patients with antiangiogenic agents. However, patients with similar clinicopathological aspects may present distinct outcome under AG inhibitors treatment. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes involved in blood vessels formation may constitute a plausible explanation for this finding. The wild-type alleles of *VEGF* c.-2595C>A (rs699947), c.-1154G>A (rs1570360), c.-634G>C (rs2010963), c.*237C>T (rs3025039), *VEGFR2* c.-906T>C (rs2071559), and c.889G>A SNPs (rs2305948) SNPs, and *GSTM1* and *GSTT1* genes determine higher production, transcriptional activity, binding efficiency, or best-characterized regulator of VEGF. **Aim:** To investigate the roles of *VEGF* c.-2595C>A, c.-1154G>A, c.-634G>C, c.*237C>T, *VEGFR2* c.-906T>C, c.889G>A SNPs, and *GSTM1* and *GSTT1* genes in the outcome of MM patients treated with thalidomide-based regimens. **Patients and methods:** 102 MM patients participated in this study between June 2005 and June 2013. The tumor was diagnosed by standard criteria and staged by the International Staging System. Therapeutic regimens consisted of thalidomide combined with steroids and chemotherapy, whether or not followed by autologous steam cell transplantation (ASCT). Response was evaluated at the end of treatment using the International Myeloma Working Group guidelines. The follow-up of patients was performed with hematological, biochemical, and immunological exams. The end of the study was February 2016. Genotypes of *VEGF*, *VEGFR2* SNPs, and *GSTM1* and *GSTT1* genes were analyzed in genomic DNA by polymerase chain reaction based methods. The pairwise linkage disequilibrium (LD) was performed to ensure that markers were appropriate for inclusion in the *VEGF* and *VEGFR2* haplotype estimates. The chi-squared test and logistic regression models were used to identify variables influencing response to treatment. The Kaplan-Meier method, log-rank test, and Cox hazard models served to assess the associations between event-free survival (EFS) and overall survival (OS). **Results:** Nearly half of patients were male, Caucasian, and with tumor at stages II or III. ASCT was performed after chemotherapy in near 40% of patients. LDs between *VEGF* and *VEGFR2* SNPs were seen in study, and common haplotypes of the genes were included in further analyses. Patients with the wild-type allele of

VEGF c.-2595C>A alone or plus the wild-type allele of *VEGFR2* c.-906T>C SNPs, and the CGGC haplotype of all respective *VEGF* SNPs had 3.55, 9.91, and 3.86-fold higher chances of achieving better response to therapy than others. The median follow-up time of 102 MM patients enrolled in the study was 43 months. The estimated probabilities of 60-months EFS and OS were 24% and 48%, respectively. At 60 months of follow-up, patients with *VEGFR2* c.889GG, *VEGF* c.-634GG plus *VEGFR2* c.889GG, and *VEGFR2* c.889GG plus *GSTM1*-present genotypes had 2.62, 2.64, and 2.80-fold higher chances of presenting disease relapse or progression, and 2.21, 4.88, and 4.23-fold higher chances of evolving to death in multivariate analysis, respectively. **Conclusion:** These data present, for the first time, preliminary evidence that *VEGF* c.-2595C>A, c.-1154G>A, c.-634G>C, c.*237C>T, *VEGFR2* c.-906T>C, c.889G>A SNPs, and the *GSTM1* gene alter the outcomes of MM patients treated with thalidomide-based regimens.

616. O ESTRESSE DO RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO LEVA À INDUÇÃO DE PRX IV EM CÉLULAS DE MIELOMA MÚLTIPLO

Cunha GR[a], Martinez EF[a], Napimoga MH[a], Duarte ASS[b], Araújo VC[a], Demasi APD[a]

[a] *Departamento de Patologia, Faculdade São Leopoldo Mandic, Campinas, SP, Brasil*
[b] *Hemocentro de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brasil*

Mieloma múltiplo é uma neoplasia incurável de plasmócitos monoclonais. Essas células produzem grande quantidade de imunoglobulinas, o que sobrecarrega a maquinaria de processamento do retículo endoplasmático (RE) e gera o acúmulo de proteínas malformadas e o aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) nessa organela. Ambos são fatores-gatilho para a ativação de vias adaptativas de defesa conhecidas coletivamente como resposta às proteínas desdobradas (ou UPR, *unfolded protein response*), alvo terapêutico amplamente explorado dessa neoplasia. Prx IV, membro da família das peroxirredoxinas (Prxs) que se localiza no RE, apresenta a capacidade não apenas de metabolizar EROs produzidas pela Ero1 nessa organela como também de acoplar esse metabolismo à oxidação de PDI, em um processo de formação de pontes de dissulfeto independentemente de Ero-1, que pode ser essencial à montagem de imunoglobulinas. A fim de verificar a participação de Prx IV na UPR, sua expressão foi avaliada por *Western blotting* em células da linhagem MM1R tratadas com agentes causadores de estresse do RE: DTT, bortezomibe e brefeldina A. Os resultados mostraram que todos esses agentes levaram à inibição da proliferação das células MM1R e provocaram aumento de expressão de Prx IV, assim como das proteínas associadas a UPR, Grp78, PDI e Xbp-1. Em células MM1R tratadas com DTT, bortezomibe e brefeldina A, foi possível detectar presença de grandes quantidades de corpos de inclusão no citoplasma, avaliada em preparados de células obtidos por meio de citocentrifugação e posterior coloração de Leishmann. A detecção de grandes quantidades de cadeias leves lambda no citoplasma dessas células, por imunofluorescência, indicou o acúmulo dessas cadeias nos corpos de inclusão. Esses resultados sugerem que DTT, bortezomibe e brefeldina A, por prejudicarem o processamento, o transporte ou a degradação de cadeias de imunoglobulinas, podem ter intensificado a formação de cadeias mal dobradas e gerado estresse do RE em células MM1R. Além disso, também foi verificado o aumento da expressão de ubiquitina, analisada por imunofluorescência, no citoplasma de células MM1R tratadas com esses mesmos agentes que induzem estresse do RE, o que indica intensificação do processo de marcação de proteínas malformadas para a degradação via proteassoma. Juntos, os resultados indicam que os agentes testados provocaram estresse do RE em células MM1R e levaram à indução da UPR e que Prx IV participa dessa via de defesa, pode constituir um novo alvo terapêutico para células de MM.

617. PANCITOPENIA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE MIELOMA MÚLTIPLO

Matos AV, Blumenschein DI, Reis IND, Siqueira LG, Vieira GA, Rocha JD, Gusmão BM, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Apresentar o caso de um paciente em investigação de pancitopenia de provável causa multifatorial, com deficiência de vitamina B12 associada a mieloma múltiplo (MM) diagnosticado apenas após estudo de medula óssea (MO). **Relato de caso:** APS, 81 anos, assintomático, é encaminhado ao hematologista para investigação de pancitopenia, achado de exame de rotina. Foram solicitados exames para investigação inicial, entre eles vitamina B12, eletroforese de proteínas e estudo de MO com mielograma e biópsia de MO. A vitamina B12 estava abaixo dos limites da normalidade (208 pg/mL), eletroforese de proteínas com ausência de pico monoclonal. Mielograma demonstrava medula óssea hipocelular às custas das três linhagens com presença de linfocitose e plasmocitose relativa (9,6%), com imunofenotipagem com 4,7% de células plasmocitárias com fenótipo anômalo e monoclonalidade de cadeia leve cyLAMBDA. Enquanto era aguardado resultado de biópsia de medula óssea, foram solicitados demais exames para investigação de mieloma múltiplo e foi feita reposição de vitamina B12. A beta 2 microglobulina estava acima do limite superior da normalidade (3,97 mg/L), imunofixação sérica com discreto componente monoclonal IgA Lambda, dosagem de cadeia leve livre na urina com relação de 10,34 (aumentada) e PET CT com lesões osteolíticas na calota craniana, em vários corpos vertebrais, no sacro e nos ilíacos, sem aumento significativo do metabolismo de glicose. Demais exames de *screening* sem alterações. Paciente com função renal normal. Biópsia de medula óssea com infiltração maciça por plasmócitos estimada em 90% da amostra, com morfologia distorcida pela acentuada fibrose reticulínica. Concluído diagnóstico de mieloma múltiplo oligossecretor IgA Lambda, ISS II e Durie-Salmon II. Iniciado tratamento com protocolo Velcadito com boa resposta terapêutica. **Discussão:** O diagnóstico de MM em paciente que tem, a princípio, pancitopenia assintomática é difícil, por ser uma apresentação menos usual, principalmente em um caso como o representado, em que a deficiência de vitamina B12 apresenta-se como um fator de confusão, pode ser tomada como responsável causal do quadro, acrescido ao fato da ausência de pico monoclonal à eletroforese de proteínas. Em revisão de literatura, percebe-se que a presença de anemia em detrimento da pancitopenia é mais frequente no MM e que a suspeição clínica em casos assim é fundamental para o diagnóstico. Pancitopenia no MM pode ser atribuída a diversas causas. A principal é a proliferação de plasmócitos que substituem as demais linhagens celulares na MO, as demais são por alterações de apoptose e falência medular mediada por citocinas, além de deficiência de eritropoetina na falência renal. Já a deficiência de vitamina B12 tem associação contraditória com o MM. Estudos demonstram que o status de vitamina B12 pode variar, mas que a deficiência pode estar relacionada à refratariedade de tratamento da anemia e que pacientes com monoclonalidade em IgA estão mais suscetíveis a esse quadro. **Conclusão:** O caso nos permite ilustrar a importância de relacionar o MM como possível causa de pancitopenia a fim de permitir a solicitação de exames corretos durante a investigação e possibilitar diagnósticos mais precisos e rápidos, sem retardar o início da terapêutica do MM.

618. PLAQUETOPENIA ISOLADA COMO MANIFESTAÇÃO INICIAL DE MIELOMA MÚLTIPLO: RELATO DE CASO

Teixeira LLC, Martinez GA, Brandão AAGS, Fonseca GSVC, Rayol SAMMC, Paiva TA, Silva DRCF, Okada LY, Oliveira LCP

Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Mieloma múltiplo é uma neoplasia relativamente rara, chega a perfazer 1% de todas as neoplasias e até 13% das neoplasias hematológicas, mas tem tido sua incidência aumentada, com uma estimativa de que 30.300 novos casos sejam diagnosticados nos Estados Unidos em um ano e que ocorram até 12.650 mortes devido a essa neoplasia. Essa afecção manifesta-se na maioria dos casos em indivíduos idosos, é rara sua ocorrência antes dos 30 anos. Estudos demonstram ainda que os pacientes mais jovens costumam se apresentar com as mesmas características clínicas, mas em estádios clínicos menos avançados. A apresentação clínica inicial mais comum é a dor óssea, há comumente envolvimento de mais de um sítio ao diagnóstico, muitas vezes com fraturas patológicas e compressão medular. A abertura do quadro com fenômenos autoimunes, sem demais componentes clássicos dessa neoplasia, é rara, com apenas alguns casos descritos na literatura científica. **Objetivo:** Descrever um caso de mieloma múltiplo em paciente jovem, com início de apresentação atípica: plaquetopenia isolada. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino, 27 anos, previamente hígido, com história de surgimento de gengivorragia, epistaxe e equimoses espontâneas havia aproximadamente um ano. Após oito meses do início do quadro, foi atendido em outro serviço, foi solicitado hemograma, que mostrou hemoglobina (Hb) 12,9 g/dL, leucócitos 8.000/mm^3 (diferencial normal) e

plaquetas 24.000/mm³. Após exclusão de causas secundárias para plaquetopenia, inclusive sorologias virais, para vírus da imunodeficiência humana (HIV), hepatite C e hepatite B negativas, iniciou-se prednisona 1 mg/kg/dia por um mês, com melhoria dos sintomas, mas sem incremento plaquetário, chegou a apresentar contagem mínima de 10.000/mm³ plaquetas. Foi então encaminhado ao Ambulatório de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e, na avaliação inicial, optou-se por repetição de sorologias virais e novo hemograma demonstou Hb 13,7 g/dL, leucócitos 12.400/mm³ (diferencial normal) e plaquetas 27.000/mm³. Solicitou-se eletroforese de proteínas séricas, que evidenciou componente monoclonal na região de gamaglobulina, de 3,2 g/dL. Feitos eletroforese de proteínas na urina de 24 horas com componente monoclonal gama de 0,11 g/L, imunofixação sérica e urinária com IgG/kappa, inventário ósseo sem alterações. Coletado aspirado de medula óssea, cuja leitura demonstrou 24,8% de plasmócitos, sem outras alterações significativas. Devido à presença de fenômeno autoimune associado à discrasia plasmocitária, apesar de não haver evidência de lesão em órgão-alvo, optou-se por iniciar tratamento quimioterápico. **Conclusão:** Mieloma múltiplo é uma patologia incomum entre os indivíduos com menos de 30 anos, é rara também a ocorrência de quadro inicial manifesto apenas por fenômenos autoimunes. Assim, dados científicos acerca de sua incidência e de seu prognóstico e manejo ainda são escassos e merecem atenção por ser uma patologia incurável, que pode impactar de forma significativa a qualidade de vida de indivíduos jovens.

619. MIELOMA MÚLTIPLO TRANSFORMADO EM LINFOPLASMOBLÁSTICO

Rocha JD, Reis IND, Blumenschein DI, Siqueira LG, Matos AV, Vieira GA, Hamerschlak N

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Objetivo: Apresentamos caso raro de transformação de mieloma múltiplo para linfoplasmocítico. **Metodologia:** Revisão de prontuário de único paciente. **Relato de caso e discussão:** Paciente feminina, 59 anos, diagnóstico de mieloma múltiplo de cadeia leve Kappa em agosto de 2013, tratada com quatro ciclos de CyBorD, consolidado tratamento com TCTH (transplante de células-tronco hematopoéticas) autólogo em fevereiro de 2014 e manutenção com lenalidomida. Em julho de 2015, paciente com quadro de dor óssea importante, exames mostraram recaída de doença, hb 11 g/dL, leucócitos 2.880/mm³, segmentados 1.961/mm³, plaquetas 145.000/mm³, b2microgobulinas 2,43 mg/dL, VHS 21 mm, DHL 2.490 U/L, cadeia Kappa leve livre 185 mg/L, relação kappa/lamda 116,35, eletroforese de proteínas sem pico monoclonal, assim como imunofixação (sérica e urinária), função renal preservada e cálcio normal. Mielograma com infiltração plasmocitária (856%), imunofenotipagem com 44,81% de células plasmocitárias discrásicas com fenótipo anômalo e monoclonalidade de cadeia leve cyKAPPA nessa amostra. Essas células apresentam expressões antigênicas: positivas: CD138, CD38, CD56 (forte expressão), CD45 (fraca expressão), beta2microglobulina, CD27 (fraca expressão), CD117 e cyKappa. Cariótipo onco-hematológico com 8/20 metáfases analisadas, foi detectado um clone complexo hiperdiploide composto de 57 cromossomos que apresentava tetrassomia do braço longo do cromossomo 1, um derivativo da translocação 2 e 17 e a presença de cópias adicionais dos cromossomos 5, 6, 7, 9, 11, 15, 19, 22 e duas cópias do 21. As demais metáfases mostraram-se normais. Citogenética: 57,XX,+1,+1,der(1;19)(q10;p10),der(1;3)(q10;q10),+5,+6,+7,+9,+11,+15,-17, der(17)t(2;17)(p13;-q11.2),+19,+21,+21,+22[8]/46,XX[12]. Ressonância magnética de corpo inteiro com lesões ósseas focais disseminadas pelos fêmures e úmeros proximais de predomínio proximal, além de fratura patológica no corpo vertebral de D7, lesões em D8 e L1 e L2. Optou-se então por iniciar PAD, após dois ciclos paciente seguia com progressão de doença, trocada terapêutica para DECP, fez dois ciclos e coleta de CTH (células-tronco hematopoéticas), manteve-se a doença estável, encaminhada para TCTH autólogo com melfalano 140 mg/m², com enxertia neutrofílica no D+11 e sem enxerta plaquetária. No D+30 paciente mantinha queixa de astenia intensa e dor progressiva na mandíbula (ressonância magnética de crânio com múltiplas lesões ósseas contrastantes na calota, assim como base craniana e lesão com aparente rotura da cortical óssea interna na região frontal paramediana esquerda e extensas lesões no clivus que mantinham relação com o canal carotídeo, cavo de Meckel e canal de Dorello esquerdos), optou-se por internação para investigação, hb 8,5 g/dL leucócitos 7.550/mm³, segmentados 4.606/mm³, monócitos 1.435/mm³, plaquetas 20.000/mm³, DHL 5.962 U/L.

620. APRESENTAÇÃO INICIAL DE MIELOMA MÚLTIPLO COM PLASMOCITOMA TORÁCICO GIGANTE

Tagliari G, Fassina KZ, Zanotelli C, Catelli DH, Capra MEZ, Fenili AC, Moreno FL, Vidor S, Villela LP, Shuh H

Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil

Introdução: Mieloma múltiplo (MM) é uma proliferação monoclonal de plasmócitos associada a danos orgânicos específicos (anemia, insuficiência renal, hipercalcemia e lesões ósseas). As células neoplásicas tipicamente ficam restritas à medula óssea, a presença de população clonal fora desse ambiente (plasmocitoma extramedular – PEM) é exceção, vista em 7% dos casos de MM no momento do diagnóstico e em 20% dos casos na recaída. Os mecanismos de proliferação são variados, podem acontecer por (1) extensão direta da medula óssea a partir da ruptura da cortical do osso, ocorre principalmente junto ao esqueleto axial; (2) por propagação hematogênica das células plasmáticas em sítios anatômicos distantes da medula óssea; ou (3) por propagação das células a partir de fraturas ou procedimentos cirúrgicos invasivo. A presença de PEM na apresentação inicial do MM está associada a pior prognóstico e é um preditor significativo de reincidência extramedular. Além disso, PEM apresenta pouca resposta aos tratamentos convencionais, principalmente a talidomida, é uma potencial opção de primeira linha esquemas que contêm bortezomibe seguidos por transplante autólogo. **Objetivo:** Relatar um caso de apresentação inicial de mieloma múltiplo com um plasmocitoma gigante em região torácica. **Relato de caso:** Paciente feminina, 58 anos, transferida para o Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, por suspeita de MM. Paciente com história prévia de HAS e asma, internou na cidade de origem devido a insuficiência renal sintomática com necessidade de TSR, história de dor em quadril direito havia cerca de um ano e abuso de Aines. Ao exame físico apresentava massa em região central do tórax com 15 cm x 12 cm. Exames laboratoriais com 6,9 g/dL de hemoglobina, 1.550 mg/dL de IgA, 38,9 mg/L de beta2microglobulina e cálcio normal. Eletroforese de proteínas com presença de pico monoclonal na região das betaglobulinas e componente monoclonal de 1,6 g/dL. Imunofixação de proteínas urinárias com padrão monoclonal IgA/Lambda. Radiografias com lesões osteolíticas em crânio, osso ilíaco direito e cabeça umeral direita. Exames de medula óssea com medulograma, imunofenotipagem, anatomopatológico e imuno-histoquímica (IHQ) dentro da normalidade. Na tomografia de tórax, presença de lesão expansiva com densidade de partes moles com epicentro no esterno e presença de componente com extensão ao subcutâneo e ao mediastino, media 15,2 x 12,8 x 11,8 cm. IHQ dessa lesão com CD138+ e Lambda Light Chains+, compatível com plasmocitoma. Em vista desses resultados, a paciente foi diagnosticada com mieloma múltiplo extramedular e iniciou tratamento com protocolo de quimioterapia VCD (bortezomibe, ciclofosfamida e dexametasona) e pamidronato mensal. **Conclusão**: Plasmocitoma extramedular na apresentação inicial do mieloma múltiplo é infrequente e é especialmente incomum ocorrer como massa gigante na região torácica. No caso apresentado, apesar de a paciente apresentar evidências clínicas que falavam a favor do diagnóstico de MM, os exames iniciais da medula óssea foram negativos e a demonstração de células plasmocitárias clonais só foi possível por meio da biopsia da lesão torácica. O tratamento instituído incluiu inibidor de proteassoma e a paciente aguarda transplante autólogo de medula óssea.

621. AMILOIDOSE: O RECURSO DA PROTEÔMICA PARA IDENTIFICAÇÃO DA PROTEÍNA AMILOIDE: RELATO DE CASO

Castelli JB[a], Szor RS[b], Lima FM[c], Carvalho VM[c], Zacchi FFS[c], Rocha V[a]

[a] *Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil*
[b] *Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), São Paulo, SP, Brasil*
[c] *Grupo Fleury, São Paulo, SP, Brasil*

Introdução: A amiloidose compreende um grupo de doenças em que ocorre a deposição de proteínas insolúveis em diversos órgãos e tecidos, com sua destruição paulatina. A definição do tipo de depósito amiloide é crucial para o tratamento específico da doença de base. Apresentamos um caso cujo tipo amiloide AL era presuntivo, mas foi confirmado com o emprego da espectrometria de massas com sucesso. **Relato de caso:** Homem, 65 anos, apresentava diarreia associada a edema em MMII, dor abdominal difusa e perda de 14 kg em seis meses; alteração da voz havia

um ano, com disfagia, aumento do volume da língua e redução de força em MMSS. A colonoscopia foi sugestiva de retocolite ulcerativa, não confirmada, e USG abdominal estava sem alterações. Exames laboratoriais: protenúria nefrótica (10,21 g/24h). Feitas as hipóteses de retocolite com síndrome nefrótica associada, síndrome paraneoplásica e amiloidose sistêmica. A biopsia gástrica e renal diagnosticou amiloidose, mas a imunopesquisa para cadeias leves, kappa e lambda foi inconclusiva em ambas as amostras. A biópsia de medula óssea evidenciou infiltrado plasmocitário (5-10%), com predomínio lambda, o que sugeria discrasia plasmocitária. Demais exames para pesquisa de gamopatia monoclonal mostraram: imunofixação urinária positiva para IgA lambda, imunofixação sérica negativa, eletroforese de proteínas urinárias sem pico monoclonal, com predomínio de albuminúria (77%) e ausência de pico monoclonal sérico. Indisponível no serviço era a dosagem de cadeias leves livres séricas kappa. O ecocardiograma mostrou hipertrofia miocárdica moderada, função sistólica preservada e disfunção diastólica leve. A ressonância magnética cardíaca evidenciou aumento concêntrico e difuso da espessura miocárdica e focos mal definidos de realce tardio não isquêmico, que sugeriam cardiomiopatia hipertrófica. As enzimas cardíacas estavam aumentadas (NTproBNP 1.200 pg/mL e troponina T 0,2 ng/mL). A eletroneuromiografia evidenciou polineuropatia periférica sensitivo-motora e autonômica nos quatro membros, de padrão axonal. Foi fechado o diagnóstico clínico de amiloidose sistêmica com acometimentos renal, cardíaco, do trato gastrointestinal, do sistema nervoso periférico e macroglossia. Pela evidência de gamopatia monoclonal IgA lambda, paciente iniciou tratamento com melfalan e dexametasona, a despeito de não ter havido confirmação do subtipo amiloide pelas técnicas aplicadas. Com o uso do material de biópsia incluído na parafina, foi feita a identificação da cadeia leve tipo lambda como proteína formadora do depósito amiloide pela espectrometria de massas. O paciente está em acompanhamento e evolui bem até agora. **Conclusão:** Entre as proteínas mais comumente depositadas, temos o depósito monoclonal de cadeias leves de imunoglobulina que compõem a amiloidose primária ou AL, com frequência associada às discrasias e neoplasias plasmocitárias. A espectrometria de massas é um recurso bastante eficaz na identificação específica e segura do tipo de amiloide. A definição do tipo de depósito amiloide é crucial para o tratamento específico da doença de base.